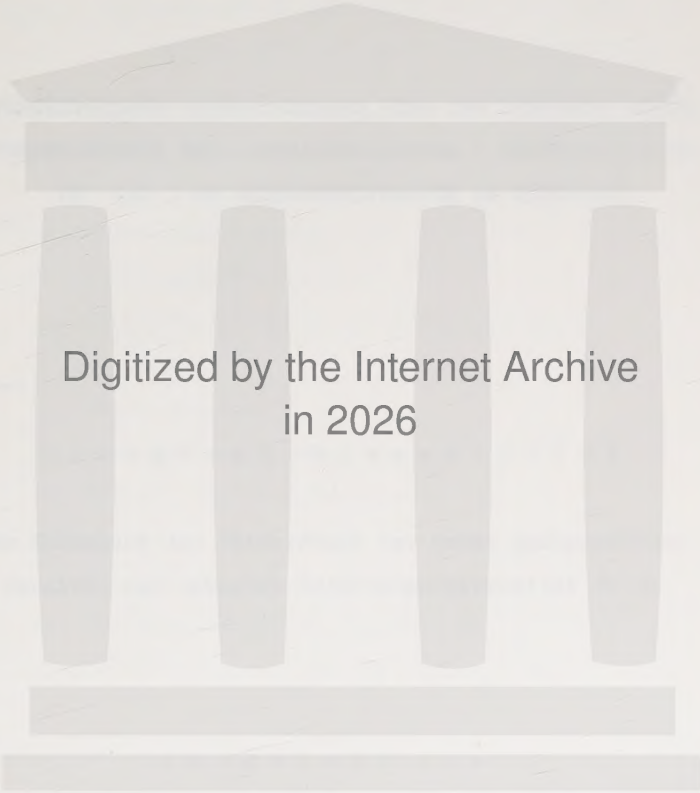


VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS ZWEIER
VERSCHIEDENER BETA-SYMPATHIKOLYTIKA (PROPRANOLOL UND
KÖ 592) IM ORTHOSTASEVERSUCH AM KIPPTISCH

JÜRGEN TRARBACH

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0004

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor : Prof.Dr.med.H.P.Wolff

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS ZWEIER
VERSCHIEDENER BETA-SYMPATHIKOLYTIKA (PROPRANOLOL UND
KÖ 592) IM ORTHOSTASEVERSUCH AM KIPPTISCH

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

v o r g e l e g t v o n

JÜRGEN TRARBACH

aus Kirchberg

MAINZ 1972

Dekan: Prof. Dr. K.H. Bäßler
Referent: Prof. Dr. H. Spitzbarth
Korreferent: Prof. Dr. H.P. Wolff
Tag der mündlichen
Prüfung: 15.2.1973

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst
Heidesheim/Mainz



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	
I. Fragestellung	5
II. Rezeptorenblockade	
1. Rezeptorbegriff	6
2. Historischer Abriß	8
3. Beta-Sympathikolytika	10
4. Klinische Anwendung sympathikolytischer Substanzen	20
5. Nebenwirkungen	23
6. Kontraindikationen	24
7. Therapie der Komplikationen	24
III. Orthostase	
1. Physiologie der Orthostase	25
2. Pathophysiologie der Orthostase	27
3. Orthostase und adrenerge Rezeptoren	29
B. Hauptteil	
I. Untersuchungsmethodik	
1. Allgemeines	33
2. Untersuchungsang	39
3. Erläuterung der Parameter	41
4. Rechnerische Auswertung der statistischen Begriffe	44

II. Untersuchungsergebnisse

1. Pulsfrequenz	53
2. Systolischer Blutdruck	56
3. Diastolischer Blutdruck	59
4. Blutdruckamplitude	63
5. PQ-Dauer	66
6. Absolute QT-Dauer	69
7. Relative QT-Dauer	72

III. Besprechung der Versuchsergebnisse	75
---	----

C. Schluß

I. Zusammenfassung	80
II. Literaturverzeichnis	82

A. E i n l e i t u n g

I. Fragestellung

Die seit einigen Jahren in die Klinik eingeführten "Betablocker" stellen Substanzen dar, die neu in dem Sinn sind, daß es früher keine Medikamente mit entsprechenden Wirkungsqualitäten gab. Die beta-sympathikolytischen Substanzen haben in theoretischer Hinsicht große Bedeutung für die Kenntnisse der Rezeptoren des sympathischen Nervensystems gehabt (39).

Die Anwendung solcher Substanzen in Klinik und Praxis geht von der These aus, daß bei bestimmten Funktionsstörungen und Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems, unabhängig davon, ob der beta-adrenerge Antrieb erhöht ist oder ob ein normaler adrenerger Antrieb die vorgeschädigten Erfolgsorgane überfordert, der absolut oder relative Überschuß an sympathikotonen Substanzen abblockt und das Erfolgsorgan vor weiterer Überlastung geschützt wird (2). Dabei ist allerdings zu bedenken, daß bei manchen Herzinsuffizienzformen kleine Konzentrationen von körpereigenen Katecholaminen notwendig sind, um die Restfunktion noch aufrechtzuerhalten (116, 136).

In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob zwischen zwei sympathikolytischen Substanzen Unterschiede in der Kreislaufregulation im Orthostaseversuch am Kipptisch auftreten. Es handelt sich einerseits um Pro-

pranolol (als Dociton ^(R) im Handel), das gewissermaßen als Leitsubstanz dienen kann (43, 51, 138, 153, 169, 179), da hierfür genügend Literatur zur Verfügung steht, andererseits um Kö 592 (als Doberol ^(R) im Handel), einem erst vor kurzem in die Klinik eingeführtem Präparat.

II. Rezeptorenblockade

1. Rezeptor**be**griff

Unter einem Rezeptor versteht man heute zelluläre oder subzelluläre Elemente, an denen sich die Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Organismus vollziehen (152). Man weiß, daß sympathische Nervenimpulse beim Erreichen der adrenergen Nervenendigungen das dort gespeicherte Noradrenalin freisetzen. Das freigesetzte Noradrenalin diffundiert in die Effektorzellen und ruft eine Wirkung hervor, z.B. eine Zunahme der Herzfrequenz. Man kennt im einzelnen nicht die biochemische und biophysikalische Reaktionsketten, die zu dieser Reizung der Effektorzellen führen. Man nimmt an, daß dieser Prozeß durch die Verbindung von Noradrenalin mit einer spezifischen chemischen Struktur in der Effektorzelle eingeleitet wird, und bezeichnet diese Struktur als den adrenergen Rezeptor. Noradrenalin wird als Stimulator des adrenergen Rezeptors oder als "Agonist" bezeichnet (1).

Eine einfache und in mancher Hinsicht brauchbare Modell-

vorstellung für die Wechselwirkung zwischen Rezeptor und Wirkstoff ist der Vergleich des Rezeptors mit einem Schloß und des Wirkstoffes mit dem dazu passenden Schlüssel. Im obengenannten Beispiel von Noradrenalin besitzen Rezeptor und Wirkstoff zweierlei kongruente Eigenschaften. Dies bringt zum Ausdruck, daß einerseits der Wirkstoff, um mit dem Rezeptor überhaupt in Beziehung treten zu können, eine Affinität zum Rezeptor besitzen muß, daß er andererseits aber, um die für den Rezeptor charakteristische biologische Reaktion auslösen zu können, außerdem eine Eigenwirkung aufweisen muß. Für die Eigenwirkung wird auch in deutschen Sprachgebrauch häufig der englische Begriff der "intrinsic activity" verwendet (1, 116, 152).

Ein Molekül, welches bezüglich Affinität und Intrinsic-Aktivität den Eigenschaften des Rezeptors optimal entspricht, kann als idealer Antagonist bezeichnet werden (169). Der Rezeptor ist dann sozusagen der "negative Abdruck" dieser Substanzen (116). Wie schon erwähnt, ist das Vorhandensein einer Intrinsic-Aktivität für die primäre Interaktion zwischen Rezeptor und Wirkstoff, d.h. für die Besetzung eines Rezeptors nicht erforderlich, somit kann

- a) ein Rezeptor von einem Molekül belegt sein, welches Affinität zum Rezeptor, jedoch keine Intrinsic-Aktivität besitzt; ein solches Molekül wird den Zugang zum Rezeptor für andere Substanzen blockieren und kann als Antagonist oder Rezeptorenblocker bezeich-

net werden (Propranolol, Sotalol),

- b) ein Rezeptor von einem Molekül besetzt werden, das neben seinen Affinitätseigenschaften eine gewisse, im Vergleich zum idealen Agonisten jedoch schwächere Intrinsic-Aktivität besitzt; ein solches Molekül wird eine schwache Eigenwirkung ausüben und den idealen Agonisten vom Rezeptor fernhalten; man spricht in diesem Fall von "Rezeptorenblockern mit Intrinsic-Aktivität" (K6 592, Oxprenolol, INPEA, Pindolol) (116, 169).

Wenn die Wechselwirkung des blockierenden Pharmakons mit dem Rezeptor reversibel ist und durch eine Konzentrationssteigerung des Agonisten im Sinne des Massenwirkungsgesetzes ausgeschaltet werden kann, wird der Antagonismus kompetitiv (9, 11, 13, 14, 116, 152), andernfalls als nicht-kompetitiv bezeichnet.

2. Historischer Abriss

Die Rezeptorentheorie hat sich bei der Analyse von pharmakologischen Wirkungen gut bewährt. Zahlreiche Reaktionen sind dadurch verständlich geworden. Heute beginnt man sich konkrete Vorstellungen über den Bau des Rezeptors zu machen, den man zuerst als ein gedankliches Hilfsmittel eingeführt hatte (205). Der Ausdruck "Rezeptor" stammt von Ehrlich, der ihn für die Beschreibung immunologischer Reaktionen verwendete und auf den Angriffspunkt

von Chemotherapeutika Übertrag (7).

1878 erklärte Langley (121) die Wirkung von Atropin und Pilocarpin durch die Bildung einer Verbindung dieser beiden Stoffe mit einer Substanz in den Nervenendigungen oder Drüsenzellen. 1905 sprach er von einer "rezeptiven Substanz" (122).

Von Dale (37) wurde im Jahre 1906 die Hypothese aufgestellt, daß das sympathische Nervensystem auf die Erfolgsorgane über zwei Rezeptoren wirke. In dieser Hypothese übertrag Dale den von Langley (122) zur Deutung der Curare-Wirkung an der quergestreiften Skelettmuskulatur eingeführten Rezeptorbegriff auf das adrenerge System. Durch die Annahme funktionell gegensinnig wirkender Rezeptoren erklärte er, warum Mutterkornalkaloide die stimulierende Wirkung von Adrenalin aufheben, dagegen die hemmende Wirkung von Adrenalin und die stimulierende Wirkung von Barium und Oxytocin intakt lassen.

42 Jahre später (nach Dale) wurden im Jahre 1948 diese Gedankengänge wieder von Ahlquist aufgenommen (3, 5). Er sprach zum ersten Mal von Alpha- und Beta-Rezeptoren und klassifizierte die von ihnen ausgelösten Reaktionen an den Erfolgsorganen so, wie das aus Tab. 1 hervorgeht (4, 6). Eine etwas weiter differenzierte Unterteilung der Effekte bei Stimulierung adrenerger Rezeptoren gibt Ariens (10) und Muscholl (152) (Tab. 2 und Tab. 3).

Lands (119) hat 1967 vorgeschlagen, die β -Rezeptoren in Herz- und Fettgewebe als β_1 - und diejenigen in Bron-

chial- und Gefäßmuskulatur als β_2 -Rezeptoren zu benennen.

3. Beta-Sympathikolytika

Baret und Fitzgerald (16) fordern für die Definition eines β -Sympathikolytikums eine spezifische, kompetitive (und damit reversible) Blockade der als typische beta-adrenerge Effekte klassifizierten Wirkungen einer adrenergen Stimulation, so wie sie in den Tabellen 1,2 und 3 dargestellt sind.

Der erste Beta-Rezeptorenblocker wurde 1958 von Powell und Slater (162) mit dem Dichlorisoproterenol gefunden. Über die Synthese des Pronethalol (22, 26, 27) führte der Weg zum Propranolol (22, 175, 176) über das heute zahlreiche Erfahrungsberichte vorliegen (43, 51, 138, 153, 169, 179).

Neben der blockierenden Wirkung auf die adrenergen Beta-Rezeptoren zeigen manche Beta-Rezeptorenblocker eine anti-arrhythmische Wirkung gegenüber Herzrhythmusstörungen, die durch Glykoside induziert wurden, sowie auch eine negativ-inotrope und -chronotrope Wirkung nach Reserpinvorbehandlung. Diese Befunde sind eng korreliert mit einer lokalanästhetischen Wirkung und wurden mit einer chinidinähnlichen Wirkung in Zusammenhang gebracht (27, 46, 128, 134, 173, 182, 183, 191). Propranolol wurde sogar als Lokalanästhetikum eingesetzt (177). Diese unspezifische Membranwirkung ist elektrophysiologisch

Alpha-Rezeptoren

Beta-Rezeptoren

Vasokonstriktion (Haut-Schleimhaut-, Splanchnikus- und Nierenarterien)

Vasodilatation (Muskelarterien, Koronarien, arteriovenöse Anastomosen)

Venokonstriktion

Venokonstriktion

Mydriasis¹

Myokardstimulation (Chrono-, Ino-, Dromotropismus)

Kontraktion des Orbitalmuskels

Bronchodilatation

Piloerektion

Relaxation des Darmes

Relaxation des Darmes

Kontraktion der Milz

Kontraktion des Uterus²
(Mensch, Kaninchen, Hund
gravide Katze)

Relaxation des Uterus³
(Ratte, nichtgravide Katze)

Kontraktion der Samenblase

Kontraktion des Retraktor penis

Kontraktion der Nickhaut

Relaxation der kontrahierten Nickhaut⁴

Kontraktion des Vas deferens

Lipolyse

Glykogenolyse in der Leber³
(Ratte)

Glykogenolyse in der Leber
(Hund), in der Herz- und
Skelettmuskulatur

Tab. 1 Durch Stimulierung adrenerger Rezeptoren induzierte
Reaktionen der Katecholamine nach Ahlquist (4, 6)

¹ nach Freundt (61) auch β -Rezeptoren

² abhängig von der Δ -Nucleosidase, vgl. Tsai u. Fleming (150)
sowie Miller u. Marshall (148)

³ nach Fleming u. Kenny (58)

⁴ György et al. (88)

Organe	alpha-adrenerge Wirkung	beta-adrenerge Wirkung
Herz		positiv inotrop und chronotrop
Arterielle Gefäße:		
Muskel	schwache Gefäßverengung	starke Gefäßerweiterung
Gehirn(Mensch)	schwache Gefäßverengung	schwache Gefäßerweiterung
Mesenterialge- biet	starke Gefäßverengung	schwache Gefäßerweiterung
Niere	starke Gefäßverengung	
Schleimhaut (Nase)	starke Gefäßverengung	schwache Gefäßerweiterung
Venen	Kontraktion	Kontraktion
Milz	Kontraktion	
M.pilomotor	Kontraktion	
Bronchialbaum		Erschlaffung
Darm	Erschlaffung	Erschlaffung
Harnblase(Fundus)	Erschlaffung	Erschlaffung
Ureter	Kontraktion	
Vas deferens	Kontraktion	
Samenblase	Kontraktion	
Uterus	Stimulierung der Aktivität	Hemmung der Aktivität
M.dilatator iris	Kontraktion	
Membrana nictans	Kontraktion	
Quergestreifte Musk.		tremorogene Wirkung
Glykogenolyse	Hyperglykämie (Glykogenolyse Leber)	Laktazidämie(Gly- kogenolyse Musk.)
Fettmetabolismus		Lipokinese
Metabolismus		kalorigene Wirkung

Tab. 2 Eine Differenzierung der Effekte von Noradrenalin, Adrenalin und Isoproterenol nach Ariens (10)

Erfolgsorgan	Rezeptor- typ	Reaktion
Herz		
Sinusknoten	Beta 1	Herzfrequenz erhöht
AV-Knoten	Beta 1	Überleitung beschleunigt
Vorhofmuskulatur	Beta 1	Kontraktionskraft erhöht
Kammermuskulatur	Beta 1	Kontraktionskraft erhöht
Gefäßmuskulatur		
a) Skelettmuskel		
Widerstandsgefäße	Alpha Beta 2	Konstriktion Dilatation
Kapazitätsgefäße	Alpha	Konstriktion
b) Haut, Schleimhaut	Alpha	Konstriktion
c) Mesenterialgefäße	Alpha	Konstriktion
Darm	Alpha und Beta 1	Erschlaffung
Bronchialmuskulatur	Beta 2	Erschlaffung
M. dil. pupillae, Pilomotoren	Alpha	Kontraktion
Stoffwechsel		
Leber	Alpha ⁺	Glykogenolyse
Skelettmuskel	Beta 2	Glykogenolyse
Fettgewebe	Beta 1	Lipolyse
Grundumsatz	Beta 1	Steigerung

+ Beim Hund als Beta 2-Rezeptoren klassifiziert (15)

Tab. 3 Durch Aktivierung von adrenergen Alpha- und Beta-Rezeptoren ausgelöste Wirkungen sympathikomimetischer Amine nach Muscholl (152)

durch eine Verringerung der Anstiegssteilheit und der Amplitude des intrazellulär abgeleiteten Aktionspotentials gekennzeichnet (46). Der Kaliumausstrom aus den Herzmuskelzellen und der Natriumeinstrom werden behindert (33).

In Tab. 4 sind die pharmakologischen Eigenschaften eines Beta-Rezeptorenblockers en bloc aufgeführt, während die Tab. 5 (nach Lydtin (136) die wichtigsten Beta-Rezeptorenblocker und ihre unterschiedlichen Wirkungen aufzeigt.

Pharmakologische Charakterisierung der Beta-Rezeptorenblocker (169)

Beta-Blockade : kompetitiver Antagonismus beta-blockierende Aktivität Spezifität Organselektivität beta-sympathikomimetische Wirkung ("intrinsic activity") membran-stabilisierende Wirkung (lokalanästhetisch, chinidinartig-kardiodepressiv) Verhältnis zwischen beta-blockierender und chinidinartiger (negativ-inotrop/chronotroper) Aktivität Antiarrhythmische Wirkung Enterale Wirksamkeit Wirkungsdauer Tachyphylaxie ("Gewöhnung")

Tab. 4 Pharmakologische Charakterisierung der Beta-Rezeptorenblocker nach Saameli (169)

(R)	A	B	C	D	LW	WS
Kö 592 (Doberol)	+	++	+	-	+	1,0
Oxprenolol (Trasicor)	+	++	+	-	+	2,0
Alprenolol (Aptin)	+	++	+	-	+	1,0
Propranolol (Dociton)	+	-	+	-	+	1,0
I.N.P.E.A.	+	+	-?	-	?	0,04
Sotalol	+	-	-	-	-	0,1
LB.46 (Visken)	+	+	(+)	-		5.0

Tab. 5 Die wichtigsten Beta-Rezeptorenblocker und ihre unterschiedlichen Wirkungen. Kurzvergleich nach Lydtin (136)

Legende zu Tabelle 5 :

A	"reiner Blocker"
B	"Blocker" mit "intrinsic" adrenerger Wirkung
C	"Blocker" mit "membranabdichtender", nicht-spezifischer antiarrhythmischer (= lokalanästhetischer) Wirkung
D	organselektiver "Blocker"
LW	lokanalanästhetische Wirkung (Kaninchen-Cornea)
WS	relative β -blockierende Wirkstärken

Auch unter Ruhebedingungen führen die meisten Beta-Rezeptorenblocker zu einer negativ chrono- und inotropen Wirkung, wie im Tierversuch (45, 47, 73, 80, 95, 105, 113, 141, 145, 154, 160, 170, 197) und beim Menschen (28, 52, 75, 87, 140, 164, 206) bewiesen werden konnte.

Die weitaus meisten klinischen Erfahrungen bestehen mit der Anwendung von Propranolol (43, 51, 179, 138, 153):

Unter Ruhebedingungen wird am Herzen durch Propranolol die Frequenz herabgesetzt, das Schlagvolumen aber nicht verändert, so daß das Herzzeitvolumen absinkt. Da die Herzarbeit verringert wird, nimmt der myokardiale Sauerstoffverbrauch ab. Peripherer und Lungengefäß-Widerstand nehmen durch die Blockade der Beta-2-Rezeptoren, welche gefäßdilatierende Wirkungen vermitteln, zu. Trotzdem sinkt der arterielle Mitteldruck ab, da die Verminderung des Herzzeitvolumens sich stärker bemerkbar macht als die periphere Widerstandserhöhung. Der Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens durch körperliche Belastung wird bei Normalpersonen und Herzkranken durch Propranolol gehemmt. Auch die herzstimulierenden Wirkungen der Katecholamine, etwa von inhaliertem Isoproterenol oder von infundiertem Adrenalin oder Isoproterenol, werden durch Propranolol gehemmt. Die Verminderung der Herzfrequenz unter Ruhebedingungen durch Beta-Rezeptorenblocker könnte leicht als Hemmung eines bestehenden Sympathicotonus

gedeutet werden. Jedoch ist aus Tierversuchen bekannt, daß Propranolol, Oxprenolol, Alprenolol und Kö 592 chinidinartige, d.h. nicht mit der Betarezeptorenhemmung zusammenhängende kardiodepressive Wirkungen besitzen (12, 33, 35, 44, 51, 62, 127, 132, 133, 159, 180, 181, 184). Versuche am Menschen mit dem Isomerenpaar einer Substanz, von der nur das linksdrehende Isomer die Beta-Rezeptoren hemmt, haben ergeben, daß die kardiodepressiven Wirkungen nicht auf der "Beta-Blockade", sondern auf der chinidinartigen Wirkungskomponente beruhen (164). Eine Substanz, die keine chinidinartige Effekte hat, wurde in Sotalol (siehe Tab.4) gefunden. In Beta-Rezeptoren ausreichend blockierender Dosis vermindert Sotalol, ganz im Gegensatz zu Propranolol, das Herzzeitvolumen und die Herzarbeit nicht (189).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der einzelne Beta-Rezeptorenblocker zusätzlich zu seiner betablockierenden Wirkung eine "intrinsic-adrenerge" Eigenwirkung und/oder eine unspezifische Membranaktivität besitzt, sowie organspezifisch wirken kann. Diese Beziehungen zwischen Stimulatoren, Antagonisten und Rezeptoren sind schematisch nach Lydtin (136) in Abb.1 dargestellt. Den Einteilungskriterien nach Abb.1 sind die wichtigsten Beta-Rezeptorenblocker in Tabelle 6 der Übersicht wegen nach den Hauptmerkmalen aufgeführt.

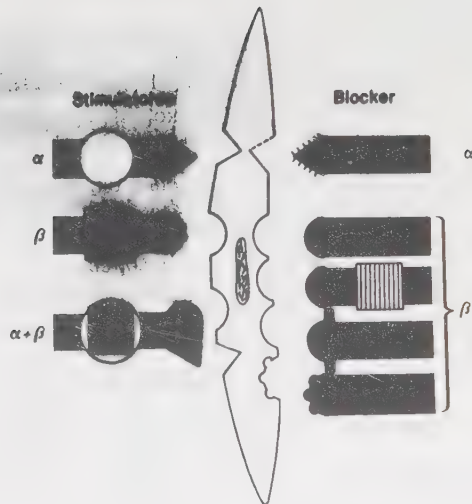


Abb. 1 : Schematische Darstellung der Beziehungen von Stimulatoren und Antagonisten (Blockern) zu den Rezeptoren der Zelle eines Erfolgsorgans nach Lydtin (136). Endständig (▲, △, ▴) Symbole des haptophoren, in der Mitte des pharmakophoren Strukturanteils (Kreise = α -adrenerg, Vierecke = β -adrenerg). Schraffierung bedeutet Abschwächung des β -adrenergen Strukturanteils. α -Rezeptorenblocker nicht kompetitiv wirksam (▲), strukturell nur geringe Verwandtschaft zu -Stimulatoren.

Typ A : Hemmt ausschließlich kompetitiv β -adrenerge Stimulatoren am Erfolgsorgan, keine intrinsic-adrenerge Wirkung, keine unspezifische Membranwirkung :

SOTALOL

Typ B : Geringe adrenerge Eigenwirkung, keine unspezifische (antiarrhythmische) Membranwirkung :

INPEA

Typ C : Keine adrenerge Eigenwirkung, aber unspezifische Membranwirkung :

PROPRANOLOL

BUTIDRINE

Typ BC : Adrenerge Eigenwirkung und unspezifische (antiarrhythmische = lokalanästhetische) Membranwirkung :

DICHLORISOPRENALIN

PRONETHALOL

KÖ 592

OXPRENOLOL

ALPRENOLOL

PINDOLOL

Typ D : Organselektive Wirkung :

PRACTOLOL

Tab. 6 Die wichtigsten Beta-Rezeptorenblocker eingeteilt nach ihren pharmakologischen Hauptmerkmalen

Kö 592, Oxprenolol und Alprenolol haben etwa gleiche adrenerge Eigenwirkung und unspezifische Membranwirkung bei intravenöser Verabreichung. Das gleiche gilt für die beta-blockierenden Wirkstärken von Kö 592 und Alprenolol, während Oxprenolol bei gleicher Dosierung einen stärkeren Isoprenalinantagonismus wie die beiden anderen Substanzen zeigt (2, 19, 21, 25, 59, 64, 86, 102, 103, 117, 130, 131, 155, 161, 165, 198, 204). Propranolol hat bei intravenöser Verabreichung als Beta-Rezeptorenblocker etwa die gleiche Wirkstärke wie Alprenolol und Kö 592.

4. Klinische Anwendung sympathikolytischer Substanzen

Hyperkinetisches Herzsyndrom

Wahrscheinlich besteht ein erhöhter beta-adrenerger Antrieb, der die Herzfrequenzsteigerung, Kontraktilität und Herzminutenvolumen sowie die Minderung des Tonus in den Arteriolen der Muskulatur erklärt (30, 82, 83, 84, 85, 115, 139). Der Kreislauf wird durch Gabe von Beta-Rezeptorenblockern ökonomisiert, gleichgültig, ob der überhöhte beta-adrenerge Antrieb durch eine Zunahme der Empfindlichkeit der Rezeptoren oder durch eine erhöhte Freisetzung von Katecholaminen seine Deutung findet (30, 38, 65, 66, 67, 68, 70, 106, 115, 139, 192, 193, 200).

Hochdruck

Die Therapie sollte vorsichtig gestaltet werden. Der

Wirkungsmechanismus ist nicht geklärt, in wie weit es zur Blutdruck-Senkung kommt (72, 136).

Angina pectoris

Der therapeutische Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern bei der Coronarinsuffizienz geht von der Vorstellung aus, daß das Herz durch die Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren vor einem durch den adrenergen Antrieb induzierten Anstieg des Sauerstoff- bzw. Substratverbrauches, der das begrenzte Angebot überfordern würde, geschützt werden kann (136).

Unter der Voraussetzung, daß durch den ischämischen Reiz bei einer pathologisch-anatomisch bedingten, fixierten Coronarstenose bereits eine maximale Weitstellung der poststenotischen Coronararterien induziert wird, könnte die Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren in die komplexen pathophysiologischen Vorgänge, die zum Angina pectoris-Anfall führen, durch eine "Ökonomisierung" des Substratverbrauches eingreifen (136, 116).

Die klinischen Doppelblindstudien ohne objektive Belastungsproben ergaben praktisch ausnahmslos eine Verminderung der Anfallshäufigkeit sowie eine Einschränkung des Nitritverbrauches (24, 75, 76, 77, 78, 86, 92, 94, 108, 136, 150, 156, 163).

Kardiale Arrhythmien

Ausgehend von der Vorstellung, daß der beta-adrenerge Antrieb am Herzen wesentlich zur Auslösung von

kardialen Rhythmusstörungen beiträgt, werden Beta-Rezeptorenblocker bei kardialen Rhythmusstörungen eingesetzt. Es gilt als wahrscheinlich, daß hier die beta-rezeptorenblockierende und die membranabdichtende oder auch chinidinartige Wirkung ursächlich sind (63).

a) Sinustachykardien :

infolge Thyreotoxikosen, hyperkinetischem Herzsyndrom, bei Belastung, bei Vergiftung mit Atropin und Physostigmin (109, 196).

b) Supraventrikuläre Extrasystolen und Tachykardien :

infolge Tachyarrhythmia absoluta, Vorhofflattern und Vorhofflimmern, bei anfallsweisem Auftreten (18, 20, 23, 40, 56, 107, 118, 124, 126, 171, 186).

c) Ventrikuläre Extrasystolen und Tachykardien :

Beurteilung der verschiedenen Autoren nicht einheitlich (8, 69, 157).

d) Rhythmusstörungen bei Narkose.

e) Digitalisbedingte Rhythmusstörungen :

Der Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern bei digitalisbedingten Rhythmusstörungen ist indiziert und klinisch belegt (53, 55, 60, 101, 166, 199, 201, 202). Die durch eine Digitalisbehandlung ausgelösten ventrikulären Extrasystolen werden durch Beta-Rezeptorenblocker fast immer unterdrückt (79, 135, 190). Auch supraventrikuläre Extrasystolen

und Tachykardien, die durch Digitalis ausgelöst wurden, sprechen auf Beta-Rezeptorenblocker gut an.

f) Rhythmusstörungen nach Herzinfarkt :

Hier kann der Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern nicht empfohlen werden, besonders nicht im kardiogenen Schock, da sich der fehlende adrenerge Antrieb deletär auswirken könnte (136).

g) Hyperthyreose :

Auf diesem Indikationsbereich bestehen Meinungsverschiedenheiten, ob und wann Beta-Rezeptorenblocker eingesetzt werden sollten. Es besteht jedoch bei den meisten Untersuchern die Tendenz, daß Beta-Rezeptorenblocker auch hier eine wertvolle therapeutische Bereicherung bilden können (31,89, 99).

5. Nebenwirkungen

- a) Entwicklung einer Herzinsuffizienz,
- b) Entwicklung einer AV-Überleitungsstörung,
- c) mäßige Blutdrucksenkung,
- d) starker Blutdruckabfall bei stark vorgeschädigtem Herzen,
- e) gelegentlich Raynaud-Syndrom.

6. Kontraindikationen

a) absolute Kontraindikationen:

AV-Überleitungsstörungen und totaler AV-Block,
Obstruktion der Atemwege und Asthma bronchiale,
Herzinsuffizienz,
Schock;

b) relative Kontraindikationen:

Neigung zu Spontanhypoglykämien oder Diabetes
mellitus,
Narkose mit Chloroform, Äther und Cyclopropan,
Blutazidose.

7. Therapie der Nebenwirkungen

Tritt trotz richtiger Indikation ein Bronchospasmus,
eine Herzinsuffizienz oder eine sehr ausgeprägte Bra-
dykardie auf, muß eine konsequente Therapie einsetzen
(188, 191):

-
1. Vagolyse, Injektion von 0,5 - 1 - 2 mg A-
tropin intravenös;
 2. Kompetitive Beta-Rezeptoren-Stimulation mit
Orciprenalin (0,5 mg intravenös)
oder anderen Beta-Rezeptoren-Sti-
mulatoren. Diese Dosen müssen
wiederholt werden, bis eine be-
friedigende Wirkung eintritt;

3. gegebenenfalls Injektion von rasch wirksamen
Herzglykosiden.

III. Orthostase

1. Physiologie der Orthostase

Sinkt beim Aufrichten des Körpers in die Vertikale der Blutzufuß zum Herzen infolge der Schwerkraft, die auf die Blutleiter einwirkt, plötzlich ab, wird dadurch die Förderung des Herzens vermindert und verkleinert sich so die Blutdruckamplitude oder sinkt gar der arterielle Mitteldruck, so wird über die Pressorezeptoren im Carotissinus und im Aortenbogen sofort der Sympathikotonus erhöht : Frequenz und Kraft der Kontraktion des Herzens nehmen zu; die dabei eintretende geringe Senkung des Druckes im linken Vorhof genügt, um den Blutzufuß aus den Lungengefäßen zu erhöhen. Im Endeffekt ist unter normalen Bedingungen der Mehrbedarf an Blutvolumen für die abhängigen Partien aus dem intrathorakalen Blutvolumen gedeckt worden, und es ist eine Neuverteilung des Gesamtblutvolumens eingetreten.

Die Erhöhung des Sympathicustonus bei Lagewechsel führt jedoch auch zu Vasokonstriktion auf der arteriellen Seite und damit zur Erhöhung des arteriellen Widerstandes. Das stützt zwar einerseits die Aufrechterhaltung des Blutdruckes, führt jedoch andererseits zu

einer Senkung des Herzminutenvolumens. Auch bei völlig gesundem Kreislauf ist deshalb bei ruhigem Stehen das Herzminutenvolumen niedriger als im Liegen und wird erst bei anschließender Muskelarbeit erhöht. Je größer die Kapazitätzunahme in den abhängigen Partien oder je kleiner das intrathorakale Blutvolumen ist, um so größer wird die Widerstandserhöhung und die Minuten-
volumenverminderung. Wir erhalten denselben Zustand wie bei einer Hypovolämie, d.h. es tritt eine Kreislaufzentralisation ein.

Im allgemeinen sinkt der systolische Blutdruck um etwa 5 bis 15 mmHg, während der diastolische Druck gleichbleibt oder sich um einige mmHg erhöht. Die Blutdruckamplitude engt sich dabei ein. Das Schlagvolumen verringert sich im Stehen bis zu 20 %, die Pulsfrequenz erhöht sich um etwa 10 bis 15 Schläge pro Minute und bleibt auf diesem Niveau (74, 96, 158, 174, 178).

Gebräuchliche Methoden zur Kreislaufregulationsprüfung :

1. Kreislaufregulationsprüfung nach Schellong
2. Kipptischverfahren
3. Bestimmung der Pulssumme
4. Bürger'sche Preßdruckprobe (Valsalva'scher Versuch
5. Flack-Test
6. Steh-EKG

7. Arbeits-EKG

8. Tagesverlaufs-EKG

9. Hooktest

2. Pathophysiologie der Orthostase

Bei längerer Dauer der arteriellen Zentralisation in Orthostase (Orthostatisches Syndrom) kann die Minderung des Herzzeitvolumens mit Amplitudenverkleinerung so ausgeprägt sein, daß der Betreffende bewußtseinsgetrübt wird, sich setzt oder die Horizontallage aufsucht. Es kann aber auch zu diesem Zeitpunkt durch die starke Irritation der Regulationssysteme in den Kreislaufzentren ein abrupter Umschlag in einen Kollaps mit völlig anderer vegetativer Steuerung erfolgen, nämlich in eine vasovagale Synkope mit systolischer und diastolischer Hypotonie sowie extremer Bradykardie, eine der zahlreichen Möglichkeiten, eine vasovagale Synkope auszulösen (74).

Das orthostatische Syndrom selbst kann nach Liepmann (178) in eine hyperdiastolische Regulationsstörung, die mit der hypotonen Form nach Schellong (172) übereinstimmt, und in eine hypodiastolische Regulationsstörung, die identisch ist mit der hypodynamischen Form nach Schellong, eingeteilt werden. Dabei handelt es sich bei der ersten Form vorwiegend um ein Versagen des venösen Systems, bei der zweiten nicht um

nügend Blut entgegen der Schwerkraft zum Herzen gefördert werden kann. Es kommt zu einem Absinken des systolischen und reflektorisch zu einem Anstieg des diastolischen Blutdruckes sowie zu einer Pulsbeschleunigung mit Abfall des Schlagvolumens. Diese Form findet sich häufig bei Jugendlichen.

Bei der hypodiastolischen Regulationsstörung soll nach Schellong (172) der periphere Regulationsmechanismus versagen, d.h. eine arterioläre Konstriktion als Gegenreaktion auf das periphere Versacken des Blutes bleibt aus. Systolischer und diastolischer Blutdruck sinken im Stehen, die Pulsfrequenz ist mäßig erhöht. Diese Form der Blutdruckregulationsstörung wurde vorwiegend bei diencephalen Krankheitsbildern, bei endokrinen Erkrankungen sowie bei Arteriosklerose beobachtet (178, 158).

Synonyma :	Orthostatisches Syndrom
	Kreislaufinsuffizienz
	Orthostatisches Kreislaufversagen
	Orthostatisch-labiles Verhalten
	Orthasthenie
	statische Labilität

Tab. 7 : Synonyma der orthostatischen Dysregulation

Aus der Orthostase können entstehen :

1. Orthostatisches Syndrom mit

- a) hyperdiastolischer und
- b) hypodiastolischer Regulationsstörung;

2. Folge von a) und b) als orthostatischer Kollaps mit Tachykardie;

3. Vagovasale Synkope mit systolischer und diastolischer Hypotonie sowie extremer Bradykardie;

4. Arterienhypotonie bei entsprechender Grundkrankung (bei schweren organischen Nervenleiden, bei hochgradiger Arteriosklerose mit völliger Gefäßunfähigkeit im Bereich der Barorezeptoren in Aortenbogen und Karotissinus). Hier steht die peripher-konstriktorische Reaktion infolge Gefäßstörung der Fühlorgane aus.

5. Einfluss von freigelegten Nerven

H. H. Bauer (1947) konnte den stimulierten Affekt einer aktiven Orthostase und einer Gabe des beta-sympathomimetischen Sympathomimetikums Orciprotarginol auf die Kreislaufleistung und die Gefäßweite, die durch Testosteronwirkung und körperliche Aktivität erzielte vermehrte

Reninfreisetzung war durch Gabe des beta-adrenergen Sympathicolytikums Propranolol rückgängig zu machen. Aus den Ausführungen des Autors geht hervor, daß die adrenergen Beta-Rezeptoren Vermittler der Reizeffekte für eine vermehrte Reninfreisetzung sind und daß die Reninfreisetzung somit unter Mitwirkung des Adenylcyclase-Systems erfolgt. Die beta-adrenergen Substanzen sind als Aktivatoren des Enzyms Adenylcyclase anerkannt (29, 93, 144, 167, 168, 187, 188).

Die Abb. 2 zeigt die Zusammenhänge zwischen Orthostase, Natrium-Verarmung, Blutdrucksenkung und Beta-Rezeptoren in schematischer Darstellung.

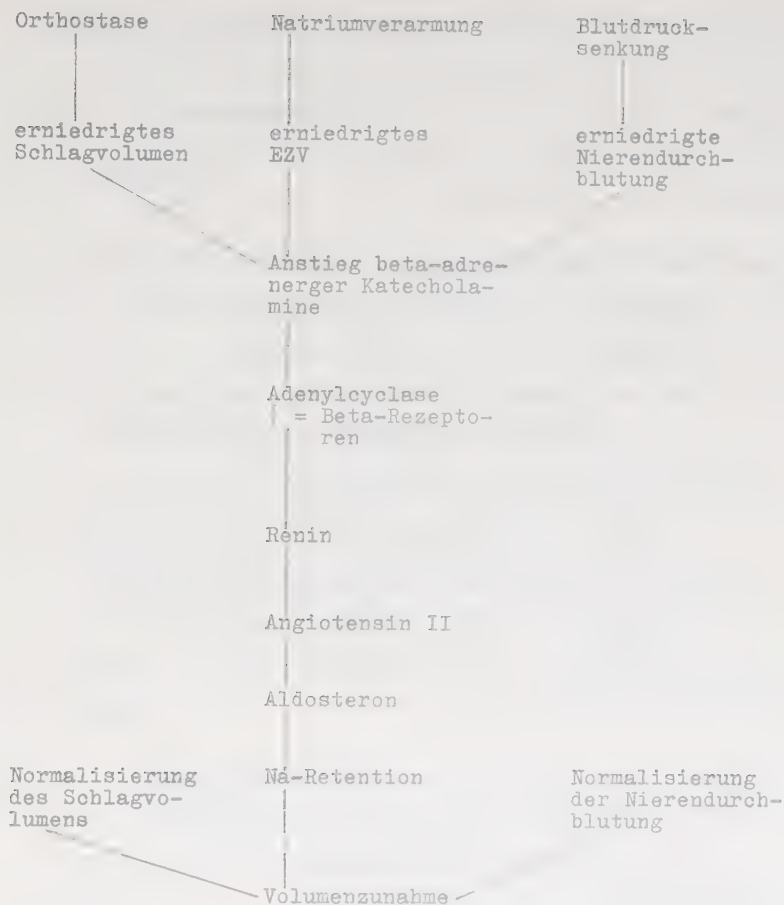


Abb. 2 : Zusammenhänge zwischen Orthostase, Natrium-
Verarmung, Blutdrucksenkung und Beta-Rezep-
toren in schematischer Darstellung nach
K.-A. Meurer (147).

Der Tonus der glatten Muskulatur der Arteriolen in der Muskulatur nimmt unter Beta-Rezeptorenblockade geringgradig zu (52, 152), die gefäßverengende Komponente der Adrenalin bzw. Noradrenalinwirkung kann verstärkt zur Wirkung kommen (41, 81, 104, 152).

In den Venen spielen die Beta-Rezeptoren keine besondere Rolle (50, 152). Sie übertragen wahrscheinlich nur schwach tonussteigernde adrenerge Impulse (149, 151). Der Einsatz eines Beta-Rezeptorenblockers führt deshalb entweder zu keinem oder nur einem sehr geringen Tonusrückgang im Venensystem. Bei einem Überwiegen adrenerger Impulse, wie es bei der vasoregulatorischen Kontrolle des Herz-Kreislaufes bei Herzsynonymen zugeordnet wird, kann die Verabreichung eines Beta-Rezeptorenblockers zu einem stärkeren Abfall des Venen-tonus führen (136).

Dagegen konnten Kirchhoff (112), Kümmerle und von Münsterlho (110, 111) eine Stabilisierung des bei or-
thostatischer Belastung bedingten Blutdruckanstieges unter Beta-Rezeptorenblockade feststellen.

B. Hauptteil

I. Untersuchungsmethodik

1. Allgemeines

Da körperliche Belastung bei Untersuchungen einen besseren Einblick in die funktionellen Zusammenhänge zu vermitteln vermag, wurden die Untersuchungen sowohl in Ruhe als auch unter orthostatischer Belastung an einem Kipptisch mit Stellmotor durchgeführt.

Als Probanden stellten sich 12 gesunde Männer im Alter von 23 bis 27 Jahren freiwillig zur Verfügung.

Vor Beginn der Versuche wurde bei ihnen ein EKG in Ruhe und nach Belastung mit zwanzig Kniebeugen geschrieben und im Hinblick auf die Versuchseignung ausgewertet.

Den Probanden wurde nach dem unten genannten Versuchsplan oral Kö 592 (Doberol ^(R)), Propranolol (Dociton ^(R)) oder ein Placebo verabreicht; vor der Verabreichung war eine mindestens achtstündige Nachtruhe mit Nahrungskarenz vorausgegangen. Kö 592 wurde in einer Dosis von 100 mg, Propranolol in einer Dosis von 40 mg verabreicht, Dosen, die als unwirksam gelten. Eine Stunde nach der Applikation der Medikamente bzw. des Placebo wurden folgende Parameter in Ruhe und bei Belastung untersucht :

- a) Pulsfrequenz (Schläge pro Minute, palpatorisch an der Arteria radialis)
- b) Systolischer Blutdruck (mmHg, nach Riva-Rocci und Korotkoff)
- c) Diastolischer Blutdruck (mmHg, nach Riva-Rocci und Korotkoff)
- d) Blutdruckamplitude (mmHg, rechnerisch bestimmt)
- e) PQ-Zeit im EKG (in 1/100 Sekunden)
- f) Absolute QT-Zeit im EKG (in 1/100 Sekunden)
- g) Relative QT-Zeit im EKG (nach der Tabelle von Lepeschkin, modifiziert nach R. Heinecker (97).

Im EKG wurden die Ableitungen I, II, III und $V_1 - V_6$ registriert. Der Zeitraum der Untersuchungen umfaßte 1 Woche, wobei die jeweiligen Untersuchungen morgens um neun Uhr stattfanden. Die Medikamenten- und Placebo-Gabe erfolgte jeweils eine Stunde vorher.

Die Probanden wurden in zufälliger Zuweisung in vier

Gruppen zu je Dreien eingeteilt.

Nach einer Modifikation des regelmäßigen lateinischen Würfels wurde der Versuchsplan so aufgestellt, daß

- jeder Proband die beiden Pharmaka und den Placebo an jedem der drei Zeitpunkte einnahm
- die Untersuchungen bei jedem Probanden je einmal an jedem der drei Zeitpunkte stattfanden
- an jedem Tag alle Pharmaka und Placebo appliziert wurden
- jedes Pharmakon bzw. Placebo gleich häufig an den drei Zeitpunkten verabreicht wurde
- jedes Pharmakon bzw. Placebo gleich häufig an erster und dritter Stelle eingenommen wurde.

Tab. 8 zeigt den Versuchsplan.

Die Ergebnisse wurden in einen speziellen Versuchsbogen eingetragen, um eine leichtere und schnellere statistische Auswertung zu ermöglichen.

Ziel dieses Versuchsplanes war es, einen Ausgleich der möglichen Einflußgrößen herbeizuführen.

<u>Woche</u>	<u>Tag</u>	<u>Zeit 1</u>	<u>Zeit 2</u>	<u>Zeit 3</u>
I	1	1 (1)	2 (2)	3 (3)
	2	2 (1)	3 (2)	1 (3)
	3	3 (1)	1 (2)	2 (3)
II	1	5 (1)	6 (2)	4 (3)
	2	6 (2)	4 (1)	5 (1)
	3	4 (2)	5 (1)	6 (1)
III	1	9 (2)	7 (1)	8 (1)
	2	1 (1)	8 (2)	9 (1)
	3	8 (3)	9 (3)	7 (2)
IV	1	10 (3)	11 (3)	12 (2)
	2	11 (3)	12 (3)	10 (2)
	3	12 (3)	10 (3)	11 (2)

Tab. 8 : Versuchsplan

Legende zu Tabelle 8 :

Montag
Mittwoch
Freitag

Probandenfolge

Placebo
Propranolol
Kö 592

09.00 h
09.30 h
10.00 h

Dokumentation :

Die Versuchsergebnisse wurden auf den folgenden
lochkartengerechten Dokumentationsbogen über-
tragen.

NAME: _____

4	1
A	E

PROBANDENNUMMER: 3MEßKARTENP: 4TAG: 6VERZEIT: 6ZEITRODENTENPLUG

SYNCHRON

DIAPOLOSON

ALPHA WURF

		SYNCHRON	DIAPOLOSON	ALPHA WURF	
1. KUGEL	1'				
	2'				
2. KUGEL	1'				
	2'				
	3'				
1. KUGEL ②	4'				
	5'				
	6'				
	7'				
	8'				
	9'				
2. KUGEL	1'				
	2'				
	3'				
3. KUGEL ③	4'				
	5'				
4. KUGEL	6'				
	7'				
5. KUGEL	8'				
	9'				
6. KUGEL	10'				
	11'				
7. KUGEL	12'				
	13'				
8. KUGEL	14'				
	15'				
9. KUGEL	16'				
	17'				
10. KUGEL	18'				
	19'				
11. KUGEL	20'				
	21'				
12. KUGEL	22'				
	23'				
13. KUGEL	24'				
	25'				
14. KUGEL	26'				
	27'				
15. KUGEL	28'				
	29'				
16. KUGEL	30'				
	31'				
17. KUGEL	32'				
	33'				
18. KUGEL	34'				
	35'				
19. KUGEL	36'				
	37'				
20. KUGEL	38'				
	39'				
21. KUGEL	40'				
	41'				
22. KUGEL	42'				
	43'				
23. KUGEL	44'				
	45'				
24. KUGEL	46'				
	47'				
25. KUGEL	48'				
	49'				
26. KUGEL	50'				
	51'				
27. KUGEL	52'				
	53'				
28. KUGEL	54'				
	55'				
29. KUGEL	56'				
	57'				
30. KUGEL	58'				
	59'				
31. KUGEL	60'				
	61'				
32. KUGEL	62'				
	63'				
33. KUGEL	64'				
	65'				
34. KUGEL	66'				
	67'				
35. KUGEL	68'				

2. Untersuchungsgang

Zur Untersuchung wurden folgende Apparaturen verwendet :

- a) ein Kipptisch, der mit Hilfe eines Stellmotors die Versuchsperson aus der Horizontalen in die Senkrechte bringen konnte;
- b) ein Blutdruck-Meßapparat mit 14 cm-Manschette "Firkameter-Standard-Original", Garantie-Nr. 640749;
- c) EKG-Gerät "Atlas 6/6" der Atlas-Werke, Bremen;
- d) ein Schlauchstethoskop.

Vor der oralen Verabreichung der Pharmaka bzw. des Placebo wurde eine mindestens acht Stunden dauernde Nachtruhe mit Nahrungskarenz eingehalten, um möglichst wenig Schwankungen bei der Resorption der Substanzen zu erhalten.

Die Einwirkungszeit der Pharmaka von einer Stunde verbleibten die Probanden in einem ruhigen, nur für sie reservierten Raum.

Darauf erfolgte eine weitere Ruhezeit von etwa 10 Minuten auf dem horizontal gestellten Kipptisch, während der sich relativ konstanter Ruhewert für Pulsfrequenz und Blutdruck einstellte, von denen die letzten in den Versuchsbogen eingetragen wurden.

Gemessen wurde dabei in Abständen von einer Minute.

Gleichzeitig wurde ein Ruhe-EKG am Ende dieser Zeit registriert. Die angelegten Elektroden (Extremitätenableitungen I, II, III, sowie die Brustwandableitungen $V_1 - V_6$) blieben während des gesamten Versuches fixiert, um weitere Registrierungen vornehmen zu können.

Nach Erhalt der sogenannten Ruhewerte wurden Kipptisch und Proband mittels Stellmotor in die senkrechte Stellung gebracht. In minütlichem Abstand folgten dann die Messungen von Pulsfrequenz, systolischem- und diastolischem Blutdruck; die Meßwerte wurden in den Versuchsbogen eingetragen. Nach drei Minuten und nach sechs Minuten, also während der orthostatischen Belastung, wurde jeweils ein EKG aufgezeichnet.

Mit Beendigung der Messungen in Orthostase wurden Kipptisch und Proband wieder mittels Stellmotor in die horizontale Lage gebracht.

Sofort bei Erreichen dieser Position wurden Pulsfrequenz und Blutdruck (systolisch und diastolisch) noch über zwei Minuten in einminütlichem Abstand gemessen und am Ende dieser Zeit erneut ein EKG geschrieben.

Die Pulsfrequenz wurde palpatorisch über der Arteria radialis bestimmt. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde an der Arteria brachialis nach der Aus-

kultationsmethode von Korotkoff mit Hilfe des Manometers von Riva-Rocci, der Druckmanschette nach von Recklinghausen und eines Schlauchstethoskopes festgestellt. Die EKG-Ableitungen erfolgten mittels des auf Seite 39 angegebenen Gerätes.

3. Erläuterung der Parameter

Bei dem angegebenen Versuchsaufgang wurden sieben Kreislaufparameter bestimmt, die einer kurzen Erläuterung bedürfen :

a) Pulsfrequenz (Schläge pro Minute)

Die Pulsfrequenz ist eine fast lineare Funktion der körperlichen Arbeitsleistung und der Sauerstoffaufnahme. Mit Beginn der Belastung steigt die Herzschlagfrequenz in der Regel sofort an, zunächst schnell, dann allmählich in annähernd exponentieller Gesetzmäßigkeit in Abhängigkeit von der Leistungsgröße (17, 146).

Nur bei kleinen Dauerbelastungen stellt sich ein gleichbleibendes Niveau ein. Bei anderen Orbstößen voraus haben wir es mit einer solchen kleinen Dauerbelastung zu tun. Je Leistungsstärker der Leistungsanstieg, desto geringer ist die Pulsfrequenzzunahme bei gleicher Leistungssteigerung.

1. Blutdruck (mmHg) und Blutdruckamplitude (mmHg)

Auch der systolische Blutdruck steigt bei Beginn einer Arbeitsbelastung an. Der diastolische Blutdruck verändert sich meist wenig, kann sogar unverändert bleiben, absinken oder auch ansteigen. In der Regel ist der systolische Blutdruckanstieg größer als der diastolische, so daß fast ausnahmslos eine Blutdruckamplitudenvergrößerung daraus resultiert.

Im Stehversuch kommt es hingegen normalerweise zu einem Absinken des systolischen Blutdruckes um höchstens 15 mm Hg sowie häufig zu einem Anstieg des diastolischen Druckes um höchstens 15 mmHg an. Damit ergibt sich eine Verkleinerung der Blutdruckamplitude. Diese Vorgänge und die reflektorische Frequenzerhöhung des Pulsschlages können bei ungünstigen Verhältnissen zu orthostatischen Regulationsstörungen führen (100, 151, 172).

Die Rückkehr zu den Ruhewerten erfolgt im Liegen wieder ziemlich rasch. Werte unter den Ausgangswerten werden schnell ausgeglichen (151).

Die Resultatverwertung bei den Meßwerten stark vom Alter, Trainingszustand und exogenen Einflüssen abhängig (17, 146).

c) PQ-Dauer oder PQ-Zeit (AV-Überleitungszeit)

Die AV-Überleitungszeit ist die Zeit, die die Erregung benötigt, um vom Sinusknoten bis zu den Kammern zu gelangen. Sie beträgt normalerweise 0,12 - 0,20 Sekunden und ist frequenzabhängig.

Im Steh-EKG finden sich im Vergleich zum Liegen meistens nur dann PQ-Veränderungen, wenn sich auch gleichzeitig die Pulsfrequenz ändert (97, 120, 123).

d) Absolute und relative QT-Dauer oder absolute und relative QT-Zeit

Die QT-Dauer, also das Zeitintervall von Beginn der Q- bzw. R-Zacke bis zum Ende der T-Welle, entspricht der elektrischen Systole der Kammern, die weitgehend von der Herzfrequenz, in geringerem Maße jedoch auch vom jeweiligen vegetativen Tonus abhängig ist.

Im Steh-EKG ist sie häufig gegenüber dem EKG im Liegen etwas verlängert, bleibt jedoch im physiologischen Streubereich.

Nach Lepeschkin (125) - modifiziert nach R. Heinecker - kann man die Abweichungen der QT-Dauer vom frequenzentsprechenden Normwert in Prozent ablesen. Dieser Wert wird relative QT-Dauer genannt, wobei der Normwert als 100 % bezeichnet wird. Der Normbereich der relativen QT-Dauer reicht von etwa 95 % bis etwa 115 %.

4. Rechnerische Auswertung und Erläuterung der statistischen Begriffe

Folgende Hypothesen galt es zu klären :

- a) In welchem Maß sind die Werte unter Ruhebedingungen konstant ?
- b) Welche Veränderungen treten bei Gabe der Pharmaka und des Placebo auf ?
- c) Welche Änderungen der Meßwerte ergeben sich bei Belastung ?
- d) Wie verhalten sie sich in anschließender Ruhe ?
- e) Wie ist das Verhalten der Größen im zeitlichen Ablauf Ruhe - Belastung - Ruhe bei Gabe der verschiedenen Pharmaka und von Placebo ?

Zunächst wurden von allen Variablen für die Pharmaka und den Placebo Mittelwerte und Standardabweichungen nach folgenden Formeln berechnet

(1) Mittelwerte

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

mit n = Zahl der Fälle

x_i = i -ter Meßwert

(2) Standardabweichung

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$\text{mit } s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

(3) Standardabweichung des Mittelwertes

$$\Delta \bar{x} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Die Ergebnisse dieser Berechnungen werden in Abbildungen 10 bis 13 tabellarisch zur Berechnung der einzelnen Kreislaufparameter dargestellt.

Mit Hilfe der multifaktoriellen Varianzanalyse ("Streuungszerlegung") wurde geprüft, ob sich die beobachteten Mittelwerte überzufällig voneinander unterscheiden.

Im varianzanalytischen Modell kann man gleichzeitig die Wirkung mehrerer Einflußgrößen ("Faktoren") auf das Zustandekommen der Meßergebnisse untersuchen, wobei die Faktoren jeweils mehrere Ausprägungen (mindestens zwei) besitzen. Es müssen zwei Typen von Einflußgrößen unterschieden werden :

Bei "random"-Faktoren können die erfaßten Ausprägungsstufen als Stichprobenelemente aufgefaßt werden (z.B. hier Versuchspersonen), "fix"-Faktoren haben in ihren Ausprägungen keinen Zufallscharakter (z.B. hier Pharmaka, Placebo; Dosierung; feste Zeitpunkte).

Auf methodische Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden; es wird auf die einführende statistische Literatur, z.B. Brownlee (32) verwiesen. Bei der varianzanalytischen Auswertung wird zunächst aus allen Meßwerten ein Gesamtmittelwert sowie die Streuung um diesen Mittelwert berechnet. Diese Streuung kann wegen der additiven Eigenschaft der Varianz in Komponenten zerlegt werden, die der Wirkung der einzelnen Faktoren und ihrer gegenseitigen Beeinflussung (Wechselwirkung, Interaktion) zugeordnet sind. Der Varianzanteil der Meßwerte, der nicht den Einflußgrößen des varianzanalytischen Modells zugeordnet werden kann, wird als Reststreuung bezeichnet und kann als Versuchsfehler angesehen werden. Zum Nachweis einer

Wechselwirkung oder der Wirkung eines Faktors wird die zugehörige Varianzkomponente (mittleres Abweichungsquadrat, MAQ) im allgemeinen durch die Reststreuungskomponente dividiert; dieser Quotient ist unter der Nullhypothese, d.h. der Annahme, daß die durch den Faktor bedingte Streuung größenordnungsmäßig nicht über den Versuchsfehler hinausgeht, F-verteilt mit sich aus dem Modell ergebenden Freiheitsgraden. Überschreitet der Quotient die nach Freiheitsgraden tabellierten 1% - bzw. 5% -Schranken der F-Verteilung, so ist die Wirkung des Faktors statistisch signifikant bzw. auffällig.

Die bei der Berechnung des korrekten F-Tests in Abhängigkeit vom verwendeten varianzanalytischen Modell zu beachtenden Regeln wurden von Dudeck (49) zusammengestellt und werden bei der Auswertung berücksichtigt. Die Ergebnisse der Varianzanalysen sind im statistischen Teil bei der Besprechung der jeweiligen Kreislaufparameter aufgeführt.

Wenn mit Hilfe des F-Tests die Wirkung eines Faktors statistisch gesichert wurde, so bedeutet das lediglich, daß die Nullhypothese

$$(4) \quad H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots = \mu_k$$

abgelehnt wird, d.h. daß die Gleichung (1) für die Mittelwerte μ_i der Grundgesamtheiten, aus denen die Stichprobenelementwerte x_i berechnet wurden, als das vorausgesetzte Erwartungswertgleichgewicht nicht gilt. Wenn das ab-

dem F-Test untersuchte Faktor mehr als zwei Ausprägungen (also $k \geq 2$) besaß, müssen die hiermit nur pauschal nachgewiesenen Mittelwertsdifferenzen lokalisiert werden. Hierzu wird der Tukey-Test angewendet, der es gestattet, alle paarweisen Mittelwertsdifferenzen simultan zu untersuchen.

Mit dem Tukey-Test werden zu den beobachteten Mittelwertsdifferenzen $\bar{x}_i - \bar{x}_j$ Konfidenzintervalle berechnet, die bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit die wahre Mittelwertsdifferenz $\mu_i - \mu_j$ enthalten :

$$(5) \quad |\bar{x}_i - \bar{x}_j| - T_\alpha \leq |\mu_i - \mu_j| \leq |\bar{x}_i - \bar{x}_j| + T_\alpha$$

Liegt der Wert 0 nicht in einem solchen Intervall, so kann mit der Irrtumswahrscheinlichkeit festgestellt werden, daß die beobachteten Mittelwerte sich voneinander unterscheiden. T wird berechnet nach

$$(6) \quad T_\alpha = \sqrt{\frac{\text{MAQ}}{n}} \cdot q(\alpha, k, v)$$

Hierbei ist :

MAQ = Nenner des zugehörigen F-Tests

v = Freiheitsgrad von MAQ

n = Zahl der Fälle, aus denen ein Mittelwert berechnet wurde

k = Zahl aller zu vergleichenden Mittelwerte

q = studentisierter Extrembereich

- nach Documenta Geigy (42) -

Die Ergebnisse der verschiedenen durchgeführten Tukey-Tests sind bei der Besprechung der einzelnen Kreislaufparameter in einer Differenzmatrix dargestellt, in der die nachgewiesenen Unterschiede besonders gekennzeichnet sind.

Zu den Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren sei noch vermerkt, daß dann, wenn keine Wechselwirkung nachweisbar ist, wenn z.B. die Zeitpunkte keine Beeinflussung der Überlebens- bzw. Flucht-Wirkung zeigen, die Kurven parallel verlaufen. Gesicherte Wechselwirkung zeigt dagegen eine Nichtparallelität.

II. Untersuchungsergebnisse

Legende zu den nachfolgenden

V A R I A N Z A N A L Y S E - T A B E L L E N

und den

G R A P H I S C H E N D A R S T E L L U N G E N

SRR	= Systolischer Blutdruck
DRR	= Diastolischer Blutdruck
ARR	= Blutdruckamplitude
Pulsfrequenz	= Pulsschläge pro Minute
QT-Dauer (absolut)	= absolute QT-Dauer im EKG
QT-Dauer (relativ)	= relative QT-Dauer nach Lepeschkin (Modifikation nach Dr. Reuber)
PQ-Dauer	= PQ-Dauer im EKG
EG	= Beteiligte Einflußgrößen
12	
13	= Wechselwirkungen der angegebenen Einflußgrößen
23	
Rest	= Reststreuungskomponente
Total	= Totale Varianz
F-Wert	= Prüfgröße
FG	= Anzahl der Freiheitsgrade
SAQ	= Summe der Abweichungsquadrate

MAQ	= Mittlere Abweichungsquadrate
MDD	= Mittelwertsdifferenzen
S	= Signifikanz
+	= auffällig ($p < 0,05$)
++	= signifikant ($p < 0,01$)
n.s.	= nicht signifikant
M ₁	= Placebo
M ₂	= Propranolol (Dociton (R))
M ₃	= KÖ 592 (Doberol (R))
Pers.	= Personen
Med.	= Medikamente und Placebo
Zeitp.	= Zeitpunkte in Minuten (siehe Versuchs- bogen)

Zeitpunkt

① - ④

(t₁ - t₄) = Zeitpunkte der EKG-Ableitungen (siehe
Versuchsbogen



= Die senkrechten Pfeile zeigen den Beginn
und das Ende der Orthostase an

Alle Probanden erfüllten die geforderten Versuchsbedingungen.

Ein Proband gab nach Propranolol "schwere Beine" an, ein anderer glaubte eine leichte "Bronchokonstriktion" zu verspüren. Der Proband war jedoch als allergisch vorbelastet anzusehen, da er öfters unter Heuschnupfen litt. Ein dritter Proband gab nach Propranolol leichte Unruhe und Schwitzen an.

Zwei Probanden gaben an, sich nach Kö 592 besser als sonst zu fühlen, während einer nach Verabreichung des Präparates zu schwitzen glaubte.

Die einzelnen Versuchsergebnisse, die in den graphischen Abbildungen und in den Ergebnistabellen der durchgeführten Varianzanalysen sowie in den Differenzmatrizen der entsprechenden Tukey-Teste ihren Ausdruck finden, sind bei der Besprechung der einzelnen Kreislaufparameter zusammenfassend dargestellt.

1. Pulsfrequenz

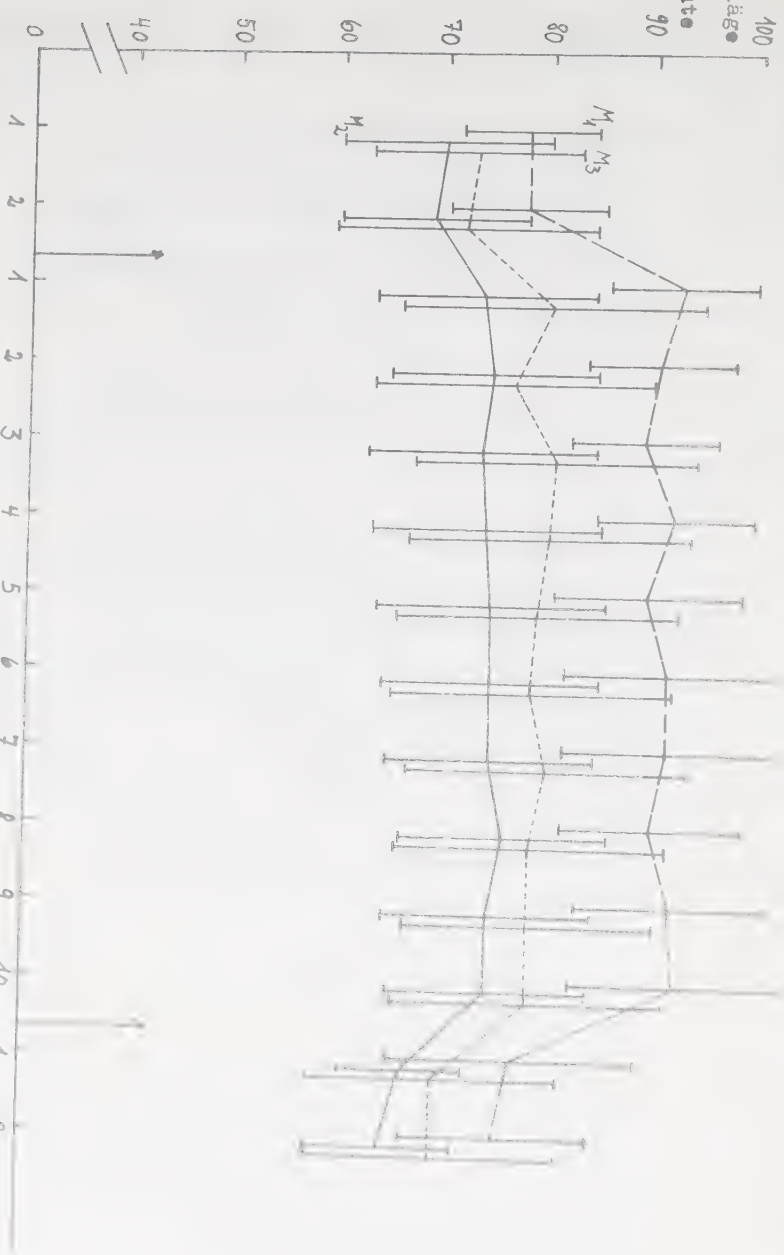
Die Graphik (Abb. 3) zeigt, daß die Werte von Kö 592 sowohl in Ruhe als auch in Orthostase über den Werten von Propranolol liegen. Beide Medikamente verlangsamten die Pulsfrequenz zu allen Zeitpunkten, Propranolol jedoch etwas stärker als Kö 592.

Die Varianzanalyse (Tab. 9) zeigt statistisch signifikante ($p < 0,01$) Unterschiede in der Pulsfrequenz, die sich im Tukey-Test (Tab. 10) spezifizieren lassen. Hier ließ sich eine statistisch signifikante ($p < 0,01$) Verlangsamung der Pulsfrequenz sowohl unter Propranolol als auch unter Kö 592 gegenüber Placebo nachweisen, während zwischen Kö 592 und Propranolol keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden konnten.

Pulsfrequenz

Schläge
pro
Minute

- 54 -



ABILDUNG 3 : Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen M_1 , M_2 , M_3 zu einzelnen Zeitpunkte und Zeitintervalle der Pulsfrequenz

P U L S F R E Q U E N Z

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	11	7443.16667	676.65152		
2 Med.	2	5454.14286	2727.07143	15	++
3 Zeatp.	13	288507.59522	22192.89194	336	++
12	22	3966.33333	180.28788	5.3	++
13	143	9439.16666	66.00816	1.9	++
23	26	2881.19051	110.81502	3.25	++
Rest	286	9746.33327	34.07809		
Total	503	327437.92853			

Tab. 9 : Ergebnisse der Varianzanalyse der Pulsfrequenz

Stufe d.

<u>Faktors</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
μ_1	51.69	-			
μ_2	43.94	7.75	++	-	
μ_3	45.90	5.79	++	1.96	n.s.

Differenzmatrix zur Darstellung der Ergebnisse
des durchgeführten T u k e y - T e s t e s

2. Systolischer Blutdruck

Die Graphik (Abb. 4) zeigt, daß Kö 592 und Propranolol den Blutdruck zu allen Zeitpunkten gegenüber Placebo senken, wobei die Werte von Propranolol lediglich bei zwei Zeitpunkten etwas höher liegen als die Werte für Kö 592, während sie bei allen anderen Zeitpunkten unter den Werten von Kö 592 liegen. Auffällige Unterschiede ($p < 0,05$) lassen sich im systolischen Blutdruckverhalten mit Hilfe der Varianzanalyse (Tab. 11) nachweisen. Im Tukey-Test (Tab. 12) konnte nur für Propranolol gegenüber Placebo eine statistisch auffällige ($p < 0,05$) Senkung des Blutdruckes gefunden werden.

SRR



ABILDUNG 4 : Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen für die
einzelnen Zeitpunkte und Medikamente des ersten Studien
druckes

SYSTOLISCHER - BLUTDRUCK

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	11	32676.58731	2970.59885		
2 Med.	2	3720.33730	1860.16865	5.6	+
3 Zeitp.	13	3419.24603	263.01893	14	++
12	22	7310.61508	332.30069	25	++
13	143	2691.46824	18.82146	1.4	n.s.
23	26	464.38492	17.86096	1.4	n.s.
Rest	286	3771.32935	13.18647		
Total	503	54053.96823			

Tab. 11 : Ergebnisse der Varianzanalyse des systolischen Blutdruckes

Stufe

<u>Stufe</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
1	119.02	-			
2	112.44	6.58	+	-	
3	114.85	4.17	n.s.	2.41	n.s.

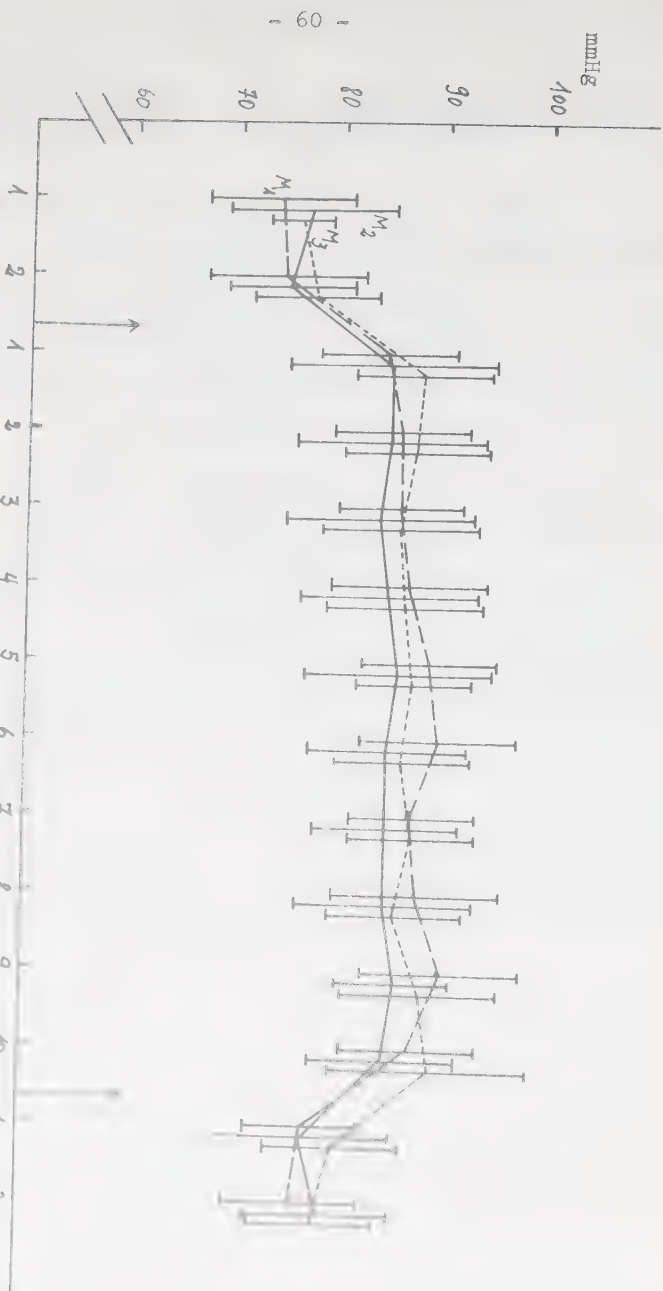
Tab. 12 : Differenzmatrix zur Darstellung der Ergebnisse des durchgeführten T u k e y - T e s t e s

3. Diastolischer Blutdruck

In der Graphik (Abb. 5) sind keine wesentlichen Ergebnisse erkennbar; es ist lediglich erkennbar, daß die Werte für Propranolol in Orthostase zu allen Zeitpunkten unter denen der Placebo-Gabe und Kö 592 liegen, während sich die Werte für Kö 592 und Placebo in allen Bereichen hin- und herkreuzen.

In der Varianzanalyse (Tab.13) waren die Werte des diastolischen Blutdruckes weder statistisch signifikant noch statistisch auffällig zwischen Placebo und Medikamenten verändert. Es war jedoch eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Medikamenten und Zeitpunkten nachzuweisen. Eine Varianzanalyse lediglich für die unter Orthostase ermittelten Werte (Tab. 15) ergab signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten ($p < 0,05$). Im Tukey-Test (Tab. 16) ließ sich nachweisen, daß Propranolol niedrigere Werte ergab als Kö 592 ($p < 0,05$).

DRR



ABILDUNG 5 : Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Zeitpunkte und Medikationen des diastolischen Blutdruckes

DIASTOLISCHER BLUTDRUCK

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	11	15504.11706	1409.46519		
2 Med.	2	248.90873	124.45437	1.1	n.s.
3 Zeitp.	13	10348.85913	796.06609	50	++
12	22	2489.18651	113.14484	9.7	++
13	143	2266.02183	15.84631	1.4	n.s.
23	26	639.98016	24.61462	2.1	++
Rest	286	3321.92457	11.61512		
Total	503	34818.99798			

Tab. 13 : Ergebnisse der Varianzanalyse des diastolischen Blutdruckes

Stufe d.

<u>Faktors</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₁	84.17	-			
M ₂	83.07	1.10	n.s.	-	
M ₃	84.76	.59	n.s.	.69	n.s.

Tab. 14 : Differenzanalyse aus Zeitp. 13-26
des durchgeführten T u k e y - T e s t e s

DIASTOLISCHER BLUTDRUCK NUR IN ORTHOSTASE

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	11	12035.76389	1094.16035		
2 Med.	2	250.13889	125.06944		
3 Zeitp.	9	704.79167	78.31019	2.64	+
12	22	4493.19444	204.23611		
13	99	2942.70833	29.72433		
23	18	684.58333	38.03241		
Rest	198	5805.41667	29.32029		
Total	359	26916.59722			

Tab. 18: Ergebnisse der Varianzanalyse des diastolischen Blutdruckes lediglich in Orthostase

Stufe d.

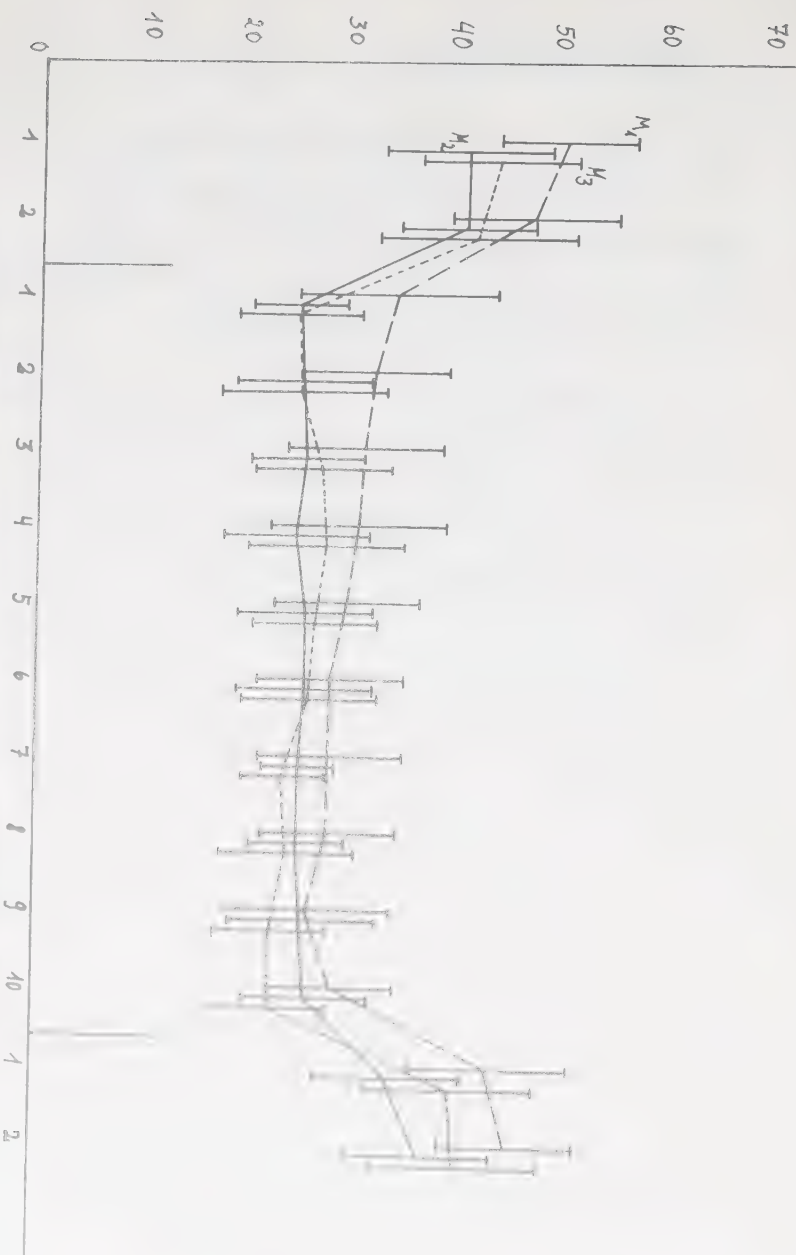
<u>Faktors</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₁	86.42	-			
M ₂	85.38	1.04	n.s.	-	
M ₃	87.42	1.00	n.s.	2.05	+

des durchgeführten Tukey - Testes

4. Blutdruckamplitude

Die Graphik (Abb. 6) zeigt in Ruhe, daß die Werte für Kö 592 über denen von Propranolol liegen, während in Orthostase wechselhaftes Verhalten der Werte vorliegt. Die Placebo-Kurve liegt zu allen Zeitpunkten oberhalb der der Medikamentenkurven.

Die Varianzanalyse (Tab. 17) zeigt eine statistisch signifikante Verkleinerung der Blutdruckamplitude der Medikamente gegenüber Placebo-Gabe, die im Tukey-Test (Tab. 18) sowohl für Kö 592 als auch für Propranolol zu spezifizieren war. Beide Medikamente verkleinern gegenüber Placebo statistisch signifikant ($p < 0,01$) die Blutdruckamplitude.



ABILDUNG 6 : Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen für die
einzelnen Zeitpunkte und Medikamente der Blutdruckamplitude

Zeitpunkte

B L U T D R U C K A M P L I T U D E

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SA_q</u>	<u>MA_q</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	11	9558.87897	868.99800		
2 Med.	2	3144.74206	1572.37105	8.7	++
3 Zeitp.	13	25025.24802	1925.01908	89	++
12	22	3985.01984	181.13727	3.9	++
13	143	3093.20436	21.63080	1.1	n.s.
Rest	286	5806.64685	20.30296		
Total	503	51593.99804			

Tab. 17 : Ergebnisse der Varianzanalyse der Blutdruckamplitude

Stufe d.

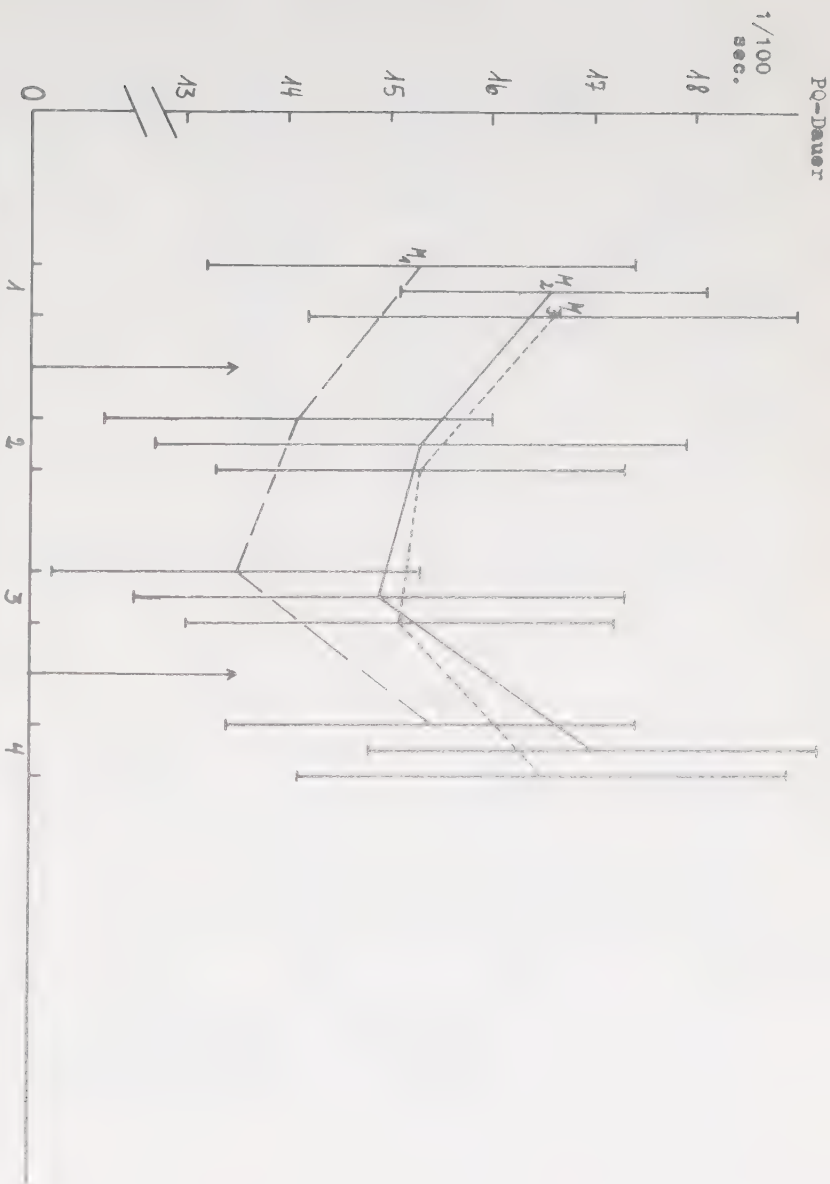
<u>Faktors</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₁	28.35				
M ₂	29.35	5.65	++	-	
M ₃	30.15	4.85	++	.80	n.s.

des durchgeführten T u k e y - T e s t e s

5. PQ-Dauer (AV-Überleitungszeit)

Die Graphik (Abb. 7) zeigt eine deutliche Verlängerung der PQ-Zeit der Medikamente gegenüber Placebo-Gabe, untereinander verhalten sich die Pharmaka jedoch wechselsinnig.

Die Varianzanalyse (Tab. 19) bestätigt das in der Graphik gefundene Verhalten der PQ-Dauer; sie läßt statistisch signifikante ($p < 0,01$) Unterschiede zwischen Placebo und Pharmaka erkennen, die im Tukey-Test (Tab. 20) spezifiziert werden können. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante ($p < 0,01$) Verlängerung der PQ-Zeit der Medikamente gegenüber Placebo-Gaben, selbst die Medikamente jedoch untereinander keine statistisch zu sichernde Unterschiede aufweisen.



ABILDUNG 7 : Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen
für die einzelnen Zellpunkte und Modellwerte der Pq-
Dauer Zellpunkte

PQ - D A U E R

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	10	571.37879	57.13788		
2 Med.	2	59.28788	29.64394	12	++
3 Zeitp.	3	84.87879	28.29293	47	++
12	20	49.21212	2.46061	8.6	++
13	30	17.95455	.59848	2.01	+
23	6	3.07576	.51263	1.8	+
Rest	60	17.09091	.28485		
Total	131	802.87879			

Tab. 19 : Ergebnisse der Varianzanalyse der PQ-Dauer
im EKG

Stufe d.

<u>Faktors</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₁	14.52	-			
M ₂	14.95	1.39	+		
M ₃	15.91	1.39	++	.07	n.s.

Tab. 20 : Differenzwerte bei Bestimmung der Ergebnisse
des durchgeführten T u k e y - T e s t e s

6. Absolute QT-Dauer

In der Graphik (Abb. 8) und in der Varianz-analyse (Tab. 21) konnten keine Unterschiede gegenüber Placebo-Gaben gefunden werden.

QT-Dauer (absolut)

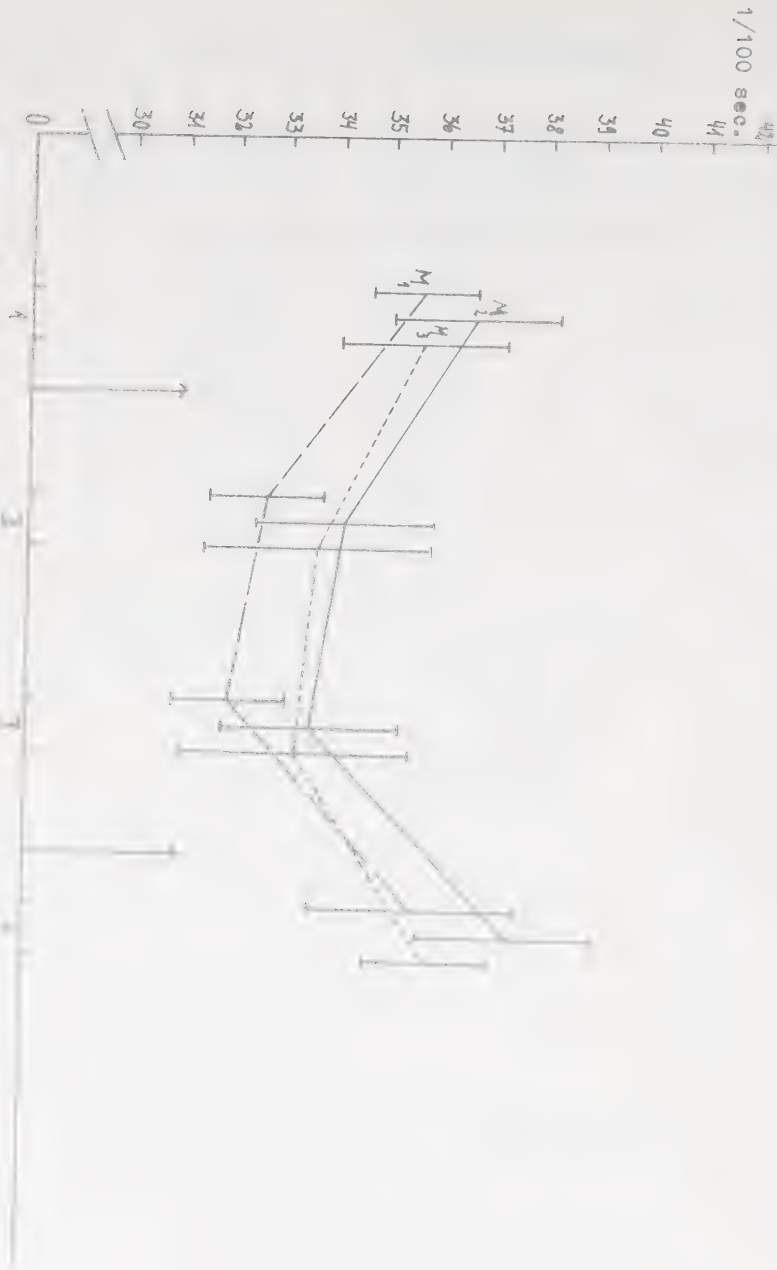


ABBILDUNG 4: Darstellung der QT-Dauer und QT-Dauer für die verschiedenen Zelltypen und die QT-Dauer für die QT-Dauer

A B S O L U T E Q T - D A U E R

<u>EG</u>	<u>FG</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>F-Wert</u>	<u>S</u>
1 Pers.	10	73.01515	7.30152		
2 Med.	2	53.01515	26.50758	2.81	n.s.
3 Zeitp.	3	292.54545	97.51518	85	++
12	20	188.48485	9.42424	14.2	++
13	30	34.62121	1.15404	1.73	+
23	6	7.95455	1.32576	2.00	n.s.
Rest	60	39.87879	.66465		
Total	131	689.51515			

Tab. 21 : Ergebnisse der Varianzanalyse der absoluten
QT - Dauer

Stufe d.

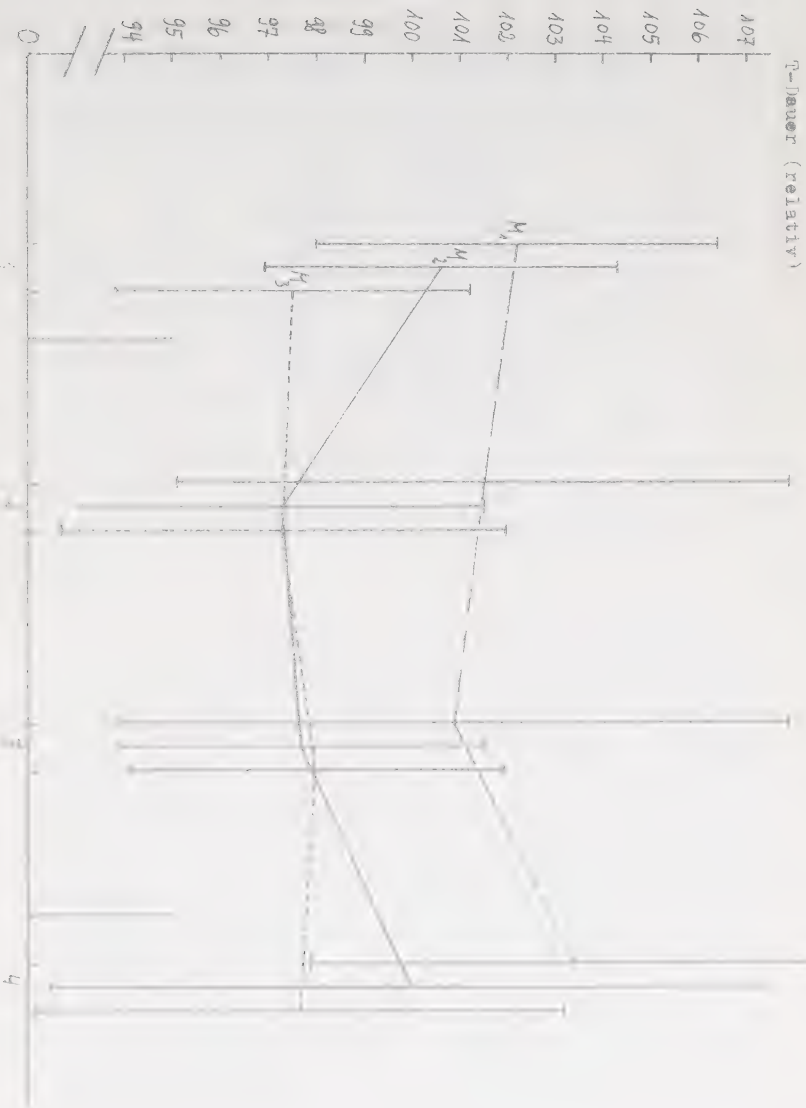
<u>Faktore</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₁	33.93	-			
M ₂	35.45	1.52	n.s.	-	
M ₃	34.43	.50	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 22 : Differenzmaß zur Bewertung des Ergebnisses
des durchgeführten T u k e y - T e s t e s

7. Relative QT-Dauer

Die Graphik (Abb. 9) zeigt eine Verlangsamung beider Medikamente in der QT-Zeit zu allen Zeitpunkten gegenüber Placebo, wobei diese Tendenz bei Kö 592 in Ruhe und in Orthostase, bei Propranolol dagegen nur in Orthostase zum Ausdruck kommt.

Die Varianzanalyse (Tab. 23) zeigte nur einen statistisch auffälligen ($p < 0,05$) Unterschied zwischen Placebo und Medikamenten. Der Tukey-Test (Tab. 24) ergab für Kö 592 eine statistisch auffällige Verlängerung der QT-Zeit gegenüber Placebo-Gabe, während für Propranolol keine auffälligen Werte gefunden wurden.



ABILDUNG 9 : Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Messpunkte der relativen Γ -Strahlung

RELATIVE QT - DAUER

<u>EG</u>	<u>PM</u>	<u>SAQ</u>	<u>MAQ</u>	<u>P-Werte</u>	<u>S</u>
1 Pers.	10	1213.34848	121.33485		
2 Med.	2	363.74242	181.87121	4.6	+
3 Zeitp.	3	85.24242	28.41414	1.2	n.s.
12	20	790.92424	39.54621	3.47	++
13	30	682.59091	22.75303	2.0	+
23	6	49.89394	8.31566	0.7	n.s.
Rest	60	684.77273	11.41288		
Total	131	3870.51515			

Tab. 23 : Ergebnisse der Varianzanalyse der relativen
QT - Dauer

Stufe d.

<u>Faktore</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>	<u>MWD</u>	<u>S</u>
M ₂	99,30	2.86	n.s.		
M ₃	98.23	3.93	+	1.07	n.s.

Tab. 24 : Differenzmatrix zur Darstellung der Ergebnisse
des durchgeführten T u k e y - T e s t e s

III. Besprechung der Versuchsergebnisse

Die vergleichenden Untersuchungen von Propranolol und Kö 592 im Orthostaseversuch am Kipptisch zeigten die nach ihren pharmakologischen Eigenschaften zu erwartenden Ergebnisse.

Der Anstieg der Herzfrequenz durch körperliche Belastung (Orthostase am Kipptisch) wird bei Normalpersonen durch Propranolol und Kö 592 statistisch signifikant ($p < 0,01$) gehemmt, so wie das viele Untersucher beschrieben haben (28, 36, 52, 57, 75, 87, 110, 112, 114, 140, 152, 164, 185, 194, 206). Dabei wurden in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Medikamenten gefunden.

In systemischen Blutdruckverhalten konnte nur durch Propranolol eine statistisch auffällige ($p < 0,05$) Senkung des Blutdruckes gefunden werden. Die Wirkung von Propranolol ist hier als etwas stärker einzuschätzen als die von Kö 592.

Bei systemischen Blutdruckverhalten ließ sich keine auffällige ($p < 0,05$) Unterschiede zwischen den Medikamenten lediglich in Orthostase auftreten. Das geringe Absinken des Mittelwertunterarmdrucks dürfte vor allem unter reinen psychischen Gesichtspunkten nicht herauszufallen. Andere Untersucher haben keine Unterschiede

Blutdruckveränderungen in Orthostase am Kipp-
tisch ermitteln können (110, 185).

Die EKG-Parameter zeigten lediglich eine statistisch
signifikante ($p < 0,01$) Verlängerung der PQ-Zeit
beider Medikamente gegenüber Placebo. Untereinander
waren jedoch keine Unterschiede in der Wirkungs-
weise zu erkennen. Andere Untersucher kommen zu
unterschiedlichen Ergebnissen (7, 90, 98, 129, 143,
194). Duchene-Marullaz (48), Linhart (129) und Hoff-
man u. Singer (98) beschreiben ebenfalls eine Ab-
nahme der Leitungsgeschwindigkeit, die durch Aus-
schaltung des beta-adrenergen Antriebes im AV-Knoten-
bereich entstehen soll.

Da in Orthostase vermehrt Katecholamine ausgeschüt-
tet werden, um eine adäquate Gegenregulation des
Herz-Kreislaufsystems gegen eine drohende Hypovol-
ämie (74, 147) mit folgendem Blutdruckabfall zu er-
möglichen, muß angenommen werden, daß K₅₉₂ und
Propranolol die herzstimulierenden Wirkungen der ka-
techolamine hemmen, wie das Muscholl (152) bei in-
haliertem Isoproterenol oder infundiertem Adrenalin
oder Isoproterenol beschrieben hat.

Die Erhöhung des Sympathicustonus bei Lagewechsel
führt normalerweise zur Vasokonstriktion auf der
arteriellen Seite (100, 174) und damit zur Erhöhung
des arteriellen Widerstandes. Das stützt einerseits

die Aufrechterhaltung des Blutdruckes, führt jedoch andererseits zu einer Senkung des Herzminutenvolumens. Auch bei völlig gesundem Kreislauf ist deshalb bei ruhigem Stehen das Herzminutenvolumen niedriger als im Liegen. Der Tonus der glatten Muskulatur in den Arteriolen nimmt jedoch unter Beta-Rezeptorenblockade noch zu, da die gefäßverengende Komponente der Adrenalin- bzw. Noradrenalinwirkung verstärkt zur Wirkung kommen kann (104). In den Venen spielen die Beta-Rezeptoren keine große Rolle, es kann jedoch zusätzlich zu einem geringen Tonusverlust im Venensystem kommen (105, 110). Bei einem überhöhten adrenergen Antrieb, wie er der vasoregulatorischen Pathologie und dem hyperadrenergen Herzsyndrom zugrunde gelegt wird, kann die Verabreichung eines Beta-Rezeptorenblockers zu einem stärkeren Abfall des Venentonus führen (136).

Der arterielle Mitteldruck sinkt nach Muscholl in Ruhe deshalb ab - in der vorliegenden Arbeit konnte nur unter Propranolol eine statistisch auffällige ($p < 0,05$) Senkung des Blutdruckes im systolischen und diastolischen Blutdruckverhalten gefunden werden -, weil sich die Verminderung des Herzzeitvolumens stärker bemerkbar macht als die periphere Widerstandserhöhung. Es muß also nach Beta-Rezeptorenblockade mit Propranolol und Kö 592 zu einer verminderten Anpassungsfähigkeit der Kreislaufregulation infolge

Blockierung gegenregulatorischer Mechanismen in Orthostase kommen. Werden dabei z.B. durch Propranolol sämtliche adrenerge Impulse abgeblockt oder werden lebensnotwendig vorhandene Restimpulse gehemmt, so kann das Reglersystem seine Aufgabe, sich einer Mehrleistung anzupassen, nicht mehr erfüllen, und es kommt über eine Kreislaufzentralisation mit hypodynamer Kreislaufeinstellung zur akuten Kreislaufinsuffizienz. Deshalb muß dem beta-adrenergen Antrieb für die Anpassung des Herzens an eine Belastung eine große Bedeutung zugeschrieben werden (136).

Die Ausschaltung des beta-adrenergen Antriebes schränkt mit der Steigerungsfähigkeit des Herzminutenvolumens auch die maximale körperliche Leistungsfähigkeit ein (52, 142).

Nur in dem Bereich kleiner (z.B. hier Orthostase) bis mittelgroßer Arbeitsleistungen kann die Kreislaufeinstellung unter Beta-Rezeptorenblockade mit Vorbehalt als "ökonomisiert" bezeichnet werden, da bei gleicher O_2 -Aufnahme und kleinem Herzminutenvolumen die Versorgung der Peripherie über eine stärkere O_2 -Ausschöpfung des arteriellen Blutes erreicht wird (71). Besondere Aufmerksamkeit wird dabei beta-adrenergen Blockierungsmitteln zu schenken sein, bei denen eine bestimmte beta-adrenerge Eigenaktivität erhalten ist, wie sie auch im Kö 592 (136) vorliegt.

Das hat zur Folge, daß selbst mit höheren Dosen dieser Mittel die adrenerge Eigenwirkung nicht auf Null reduziert wird, sondern nur bis zu einem bestimmten Grad, was zu weit gehende kardiale Depression verhindern kann (10).

Das etwas günstigere Verhalten von Kö 592 im diastolischen und systolischen Blutdruckverhalten gegenüber Propranolol könnte auch durch die beta-adrenerge Restwirkung von Kö 592 seine Deutung finden. Das würde für die vorliegenden Untersuchungen bedeuten, daß Propranolol etwas leichter zu einer hypodynamen Kreislaufregulationsstörung mit möglichem Kreislaufkollaps führen könnte. Insofern sollten beta-rezeptorenblockierende Substanzen mit adrenerger Restwirkung in Klinik und Praxis für die Therapie bevorzugt werden, da sie möglicherweise das therapeutische Risiko vermindern.

C. S c h l u ß

I. Zusammenfassung

Die vergleichenden Untersuchungen zweier beta-rezeptorenblockierenden Substanzen im Orthostaseversuch am Kipptisch (Propranolol und Kö 592) an 12 gesunden Männern im Alter von 23 bis 27 Jahren ergab folgende Ergebnisse :

1. Die beta-rezeptorenblockierenden Substanzen Propranolol und Kö 592 verlangsamten in Ruhe und im Orthostaseversuch die Pulsfrequenz statistisch signifikant ($p < 0,01$) stärker als Placebo-Gabe.
2. In gleicher Weise und statistisch signifikant ($p < 0,01$) gesichert kam es unter beiden Medikamenten zu einer Einengung der Blutdruckamplitude.
3. Der systolische Blutdruck wurde statistisch auffällig ($p < 0,05$) nur durch Propranolol gesenkt.

Im diastolischen Blutdruckverhalten ergab Propranolol statistisch auffällig ($p < 0,05$) niedrigere Werte als Kö 592.

Die absolute QT-Dauer und die relative QT-Dauer ließen keine statistisch nachweisbare Veränderungen erkennen.

6. Die PQ-Dauer war unter beiden Medikamenten statistisch signifikant ($p < 0,01$) verlängert.
7. Unterschiede zwischen Propranolol und Kö 592 ließen sich statistisch auffällig ($p < 0,05$) nur im systolischen Blutdruckverhalten und diastolischen Blutdruckverhalten nachweisen. Dabei lagen die Werte für Propranolol jeweils in beiden Untersuchungsgängen tiefer als die von Kö 592.

II. Literaturverzeichnis

1. Ablad, B. Pharmakologische Eigenschaften von Alprenolol (Aptin^(R)) und Propranolol (Dociton^(R)).

Aus: Aktuelle Probleme der Beta-Rezeptorenblockade, Schattauer, Stuttgart-New York, (1970)
2. Ablad, B. Potency and time - effect relationship
G. Johnsson in man of Propranolol an H56 - 28 - comparative studies after oral administration.
A. Norby
L. Sölvell Acta pharmacol. 25, 85-94 (1967)
- Ahlquist, R.P. A study of adrenotropic receptors.
 Amer. J. Physiol. 152, 586-600 (1948)
- Ahlquist, R.P. Arch. int. Pharmacodyn. 139, 38-41
 (1962)
- Ahlquist, R.P. The adrenergic receptor.
 J. pharm. Sci. 55, 359-367 (1966)
- Ahlquist, R.P. Pharmacol. Rev. 11, 441-442 (1959)
- Albert, A. Selective Toxicity.
 Methuen & Co. Ltd., London (1960)

8. Anthony, J.R. Control of persistent ventricular ecto-
H. Jick pic beats by alprenolol, a new beta-adre-
D.H. Spodick nergic blocking agent.
Amer. Heart J. 77, 598-602 (1969)
9. Ariens, E.J. "Molecular Pharmacology", I. (New York:
Academic Press 1964).
10. Ariens, E.J. Pharmakologie des adrenergen Systems.
Aus: Das Medizinische Prisma 2 (1970)
Copyright by C.H. Boehringer Sohn, In-
gelheim/Rhein
11. Ariens, E.J. Various types of receptors for sympa-
thomimetic drugs. In: "Ciba Foundation
Symposium". Eds.: G.E.W. Wolstenholme
and M.O'Connor. 253-263 (London:
Churchill 1960)
12. Ariens, E.J. Various types of receptors for sympa-
thomimetic drugs. In: "Ciba Foundation
Symposium". Eds.: G.E.W. Wolstenholme
and M.O'Connor. 264-270 (London:
Churchill 1960)
13. Ariens, E.J. Affinity, intrinsic activity and drug
J.M.van Rossum interactions.
A.M. Simonis Pharmacol. Rev. 9, 218-236 (1957)

14. Ariens, E.J. A theoretical basis of molecular pharmacology. I. Interactions of one or two compounds with one receptor system. *Arzneim.-Forsch.* 6, 282-293 (1956)
- J.M. van Rossum
- A.M. Simonis
15. Arnold, A. *Arch. int. Pharmacodyn.* 176, 451-457 (1968)
- J.P. Mc Auliff
- D.F. Colella
- W.V. O'Connor
- T.G. Brown jr.
16. Barret, A.M. What is a Beta-Blocker ?
- J.D. Fitzgerald *Amer. Heart J.* 76, 712-714 (1968)
17. Bartenheier, W. Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit zweier β -rezeptorenblockierender Substanzen (Propranolol und Oxprenolol) bei dosierter körperlicher Belastung.
- Inaugural-Dissertation, Mainz (1970)
18. Bath, J.C. Treatment of cardiac arrhythmias in anesthetized patients. Role of adrenergic beta receptor blockade.
- Mer. J. Cardiol.* 18, 415-425 (1966)
19. Bickman, R.S. Effects of a new beta-adrenergic receptor blocking agent, alprenolol, and its optical isomers.
- Arch. int. Pharmacodyn.* 180, 341-349 (1969)

20. Bender, F. Behandlung von Herzrhythmusstörungen
mit β -Rezeptorenblockern.
Wien. med. Wschr. 118, 820-821 (1968)
21. Bender, F. Zum Problem der Dosierung bei der Be-
handlung von Sinustachykardien mit
 β -Rezeptorenblockern.
Med. Welt (Stuttg.) 19, 2481-2483 (1968)
22. Benfey, B.G. Antisymphaticomimetic and antifibrilla-
D.R. Varma tory effects of Pronethalol and Propra-
nolol.
Brit. J. Pharmacol. 26, 3 (1966)
23. Bestermann, Clinical experiences with propranolol.
E.M.M. Postgrad. med. J. 41, 526-535 (1965)
D.H. Friedlän-
der
24. Birkett, D.A. Beta-adrenergic blockade in angina pec-
D.A. Chamberlain toris: A method of treadmill assessment.
Brit. med. J. 1966 II, 500-502
25. Björntorp, P. The effect of a β -adrenergic receptor
L. Ek antagonist (H56/28) on lipid mobili-
S. Olsson zation.
G.Schröder Acta pharmacol. 25, Suppl. II, 51-62
(1967)

26. Black, J.W. A new adrenergic beta-receptor antago-
A.F. Growther nist.
R.G. Shanks Lancet, 1964 I, 1080-1081
L.H. Smith
A.C. Dornhorst
27. Black, J.W. Pharmacology of a new adrenergic β -re-
J.S. Stephenson ceptor blocking compound (nethalide).
Lancet 1962 II, 311-314
28. Bloomfield, D.A. Rate-Independent effects of propranolol.
E. Sowton The differentiation between chronotro-
pic, inotropic and peripheral vascular
responses.
Circulat. Res. 21, Suppl. 3, 243-247
(1967)
29. Böhle, E.v. Über die Regulation der unveresterten
H. Ditschuneit Fettsäuren unter besonderer Berücksich-
F. Melani tigung der Prostaglandine.
J. Beyer
K. Schöffling
E.F. Pfeiffer
30. Bollinger, A. Einfluß adrenergischer β -Rezeptorenblok-
H.J. Simon kade auf die Unterarmdurchblutung bei
Patienten mit hyperkinetischem Herzsyn-
drom und vegetativer Ruhetachykardie.
Dtsch. med. Wschr. 92, 28-30 (1967)

31. Bollinger, A. Pulsfrequenz und Leistungsfähigkeit vor
M. Gander und nach β -Rezeptoren-Blockade durch
G. Forster Propranolol.
Schweiz. med. Wschr. 95, 1075-1079
(1965)
32. Brownlee, K.A. Statistical theory and methodology in
science and engineering.
Wiley, New York-London (1961)
33. Carmeliet, E.E. Interaction of ouabain and a new beta-
F. Verdonck adrenergic receptor antagonist on K flux
in cardiac muscle.
Arch. int. Pharmacodyn. 162, 242 (1966)
34. Carmeliet, E.E. Interaction between ouabain and butri-
F. Verdonck dine, a beta-adrenergic blocking sub-
stance, on the heart.
Europ. J. Pharmacol. 1, 269-277 (1967)
35. Corrodi, H. A new series of substances which block
H. Persson the adrenergic beta-receptors.
A. Carlsson J. Med. Chem. 6, 751 (1963)
J. Roberts
36. Cumming, G.R. Haemodynamic response to exercise after
W. Carr beta-adrenergic blockade with propranolol
in patients with mitral valve obstruc-
tion.
Canad. med. Ass. J. 95, 527 (1966)

44. Doutheil, U. Beta-Rezeptoren-blockierende und unspe-
S.S. Schmidt zifische Wirkungen des Nethalides am
K. Kramer Herzlungenpräparat von Hunden.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.
Pharmak. 249, 237 (1964)
45. Doutheil, U. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 181-
H.G. ten Bruggen- 190 (1964)
cate
K. Kramer
46. Doutheil, U. Wirkungen von Catecholaminen auf die
H.G. ten Bruggen- Coronardurchblutung, Herzfrequenz und
cate O₂-Verbrauch nach Blockierung der Be-
K. Kramer ta-Rezeptoren durch Nethalide (2-iso-
propylamino-1-(2-naphtyl)äthanol-hydro-
chlorid).
Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, R12
(1964)
47. Döring, H.J. Pflügers Arch. ges. Physiol. 281, 28-
H. Kammermeier 38 (1961)
48. Duchêne-Marul- Effet dromotrope négatif du propranolol.
laz, P. Thérapie 22, 1079-1081 (1967)
G. Schaff
F. Lautier
J. Lawarence

49. Dudeck, J. Vereinfachte Regel zur Bestimmung des
F-Tests bei partiell-hierarchischen
Modellen der Varianzanalyse.
Metrika (im Druck)
50. Eckstein, J.W. Forearm venous responses to stimula-
M.G. Wendling tion of adrenergic receptors.
F.M. Abboud Circulation 30, Suppl.III, 71 (1964)
51. Epstein, S.E. Beta-Adrenergic receptor blocking
E. Braunwald drugs.
New. Engl. J. Med. 275, 1106-1112 and
1175-1183 (1966)
52. Epstein, S.E. Effects of beta-adrenergic blockade on
B.F. Robinson the cardiac response to maximal and
R.L. Kahler submaximal exercise in man.
E. Braunwald J. clin. Invest. 44, 1745-1753 (1965)
53. Erlij, D. The modification of digitalis intoxi-
R. Mendez cation by excluding adrenergic influ-
ences on the heart.
J. Pharmacol. 144, 97-103 (1964)
54. Fantini, F. Observation on the pathogenesis of the
G. Berni cardiovascular manifestations of hyper-
A. Brat thyreoidism: Effect of beta-receptor
blocking drugs.
Studi sassaresi 1/2, 194 (1966)

55. Fawar, G. Effects of reserpine and pronethalol on
the therapeutic and toxic actions of di-
gitalis in the dog heart-lung prepara-
tions.
Brit. J. Pharmacol. 29, 302-308 (1967)
56. Fiene, T.J. Beta-adrenergic blockade with propa-
J.R. Griffin nolol in atrial arrhythmias.
D.C. Harrison Circulation 32, Suppl. II, 84 (1965)
57. Fleckenstein, A. Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern
H.J. Döring und verwandten Substanzen auf Erregung,
H. Kammermeier Kontraktion und Energiestoffwechsel der
Myokardfaser.
Klin. Wschr. 7, 343-351 (1968)
58. Fleming, W.W. Brit. J. Pharmacol. 22, 267-274 (1964)
A.D. Kenny
59. Forsberg, S.A. Haemodynamic effects of propranolol and
G. Johnsson H 56/28 in man. A comparative study of
two beta-adrenergic receptor antago-
nists.
Life Sci. 6, 1147-1154 (1967)

60. Fratz, R. Über den Einfluß der β -Rezeptorenblock-
K. Greeff ker, des Iproveratrils, Chinidins und
J. Wagner Reserpins auf die Wirkung des k-Stro-
phantins am Meerschweinchenherzen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.-Pharmak.
exp. Path. 256, 196-206 (1967)

61. Freundt, K.J. Adrenergic alpha- and beta-receptors
in the mouse iris.
Nature 206, 725-726 (1965)

62. Frey, H.H. Study on the effect of beta-adrenolytic
C.K. Nielsen agent upon thiobarbiturate-arrhythmia
in the dog.
Arch. int. Pharmacodyn. 162, 93 (1966)

63. Frieden, J. Propranolol as an antiarrhythmic agent.
Amer. Heart J. 74, 283-285 (1967)

64. Froer, K.L. Belastungsinsuffizienz des Herzens
E. König durch betarezeptorenblockierende Sub-
G. Grüneberg stanzen.
Med. Klin. 64, 1663-1668 (1969)

65. Frohlich, E.D. Hyperdynamic beta-adrenergic circula-
H.P. Dustan tory state.
J.H. Page Arch. int. Med. 117, 614-619 (1966)

66. Furberg, C. Adrenergic beta-blockade and physical working capacity.
Acta med. scand. 182, 119-127 (1967)
67. Furberg, C. Adrenergic beta-receptor blockade and the relationship between physical working capacity, heart volume, and the total amount of hemoglobin.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 19, 164 (1967)
68. Furberg, C. Adrenergic beta-receptor blockade in neurocirculatory asthenia.
Pharmacol. Clin. 1, 168-171 (1969)
69. Gábor, G. The effect of beta-receptor blocking agent on various cardiac arrhythmias.
Münch. med. Wschr. 109, 195-199 (1967)
70. Gattenlöhner, W. Betarezeptorenblocker beim hyperkinetischen Syndrom und beim Leistungssportler.
K.W. Schneider
R. Rost
Med. Welt 42, 2298-2306 (1969)
- Gebhardt, W. Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptorenblockade.
H. Reindell
K. König
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 31, 99-107 (1965)

72. Gebhardt, W. Therapeutische Erfahrungen bei der Be-
 M. Wegener handlung hypertoner Kreislaufregulati-
 R. Zix onsstörungen mit Inderal.
 D. Klemm Wien. klin. Wschr. 79, 337-342 (1967)
 Ch. Büchner
 H. Reindell
73. Gersmeyer, E.F. Effekte des β -Rezeptorenblockers Pro-
a) H. Spitzbarth pranolol auf Herz- und Kreislaufdyna-
 E. Beyer mik beim Hund.
 E. Leicht Arch. exp. Path. 251, 130-131 (1965)
73. Gersmeyer, E.F. β -Rezeptoren-Blockade in klinischer
b) H. Spitzbarth Pharmakologie und Therapie.
 Med. Welt 18, 764-780 (1967)
74. Gersmeyer, E.F. Schock- und Kollaps-Fibel,
 E.C. Yasargil Thieme, Stuttgart (1970)
75. Gianelly, R.E. Propranolol in patients with angina
 R.H. Goldmann pectoris.
 B. Freister Ann. intern. Med. 67, 1216-1225 (1967)
 D.C. Harrison
76. Gillam, P.M.S. Use of propranolol in angina pectoris.
 B.N.C. Prichard Brit. med. J. 1965 II, 337-339

77. Gillam, P.M.S. Propranolol in the therapy of angina
 B.N.C. Prichard pectoris.
 Amer. J. Cardiol. 18, 366-369 (1966)
78. Ginn, W.M.jr. Propranolol hydrochloride in the
 E.S. Orgain treatment of angina pectoris.
 J. Amer. med. Ass. 198, 1214-1216 (1966)
79. Ginn, W.M. Use of propranolol in cardiac arrhythmi-
 G.V. Irons as.
 E.S. Orgain Circulation 32, 97-98 (1965)
80. Gmeiner, R. Zur Wirkung von Adrenalin auf Herz und
 F. Dienstl Kreislauf nach β -Blockade.
 Klin. Wschr. 44, 764-766 (1962)
81. Glover, W.E. The effect of a beta receptor antago-
 K.J. Hutchinson nist (Propranolol) on the cardiovas-
 cular response to intravenous infusi-
 ons of noradrenaline in man.
 J. Physiol. 177, 59-60 (1965)
82. Graf, K. Circulatory and psychophysiological
 G. Ström reactions to adrenalin and noradrena-
 lin in patients with vasoregulatory
 asthenia.
 Z. ges. exp. Med. 140, 91-112 (1966)

83. Graf, K.
G. Ström
Circulation reactions in the forearm and hand during and after exercise in patients with vasoregulatory asthenia. Arch. Kreisl.-Forsch. 50, 251-270 (1966)
84. Graf, K.
G. Ström
Blood flow in extremities at rest in patients with vasoregulatory asthenia (hyperkinetic circulation and low physical work capacity). Arch. Kreisl.-Forsch. 50, 231-250 (1966)
85. Graf, K.
Distensibility of low-pressure capacitance blood vessels of the forearm in patients with vasoregulatory asthenia. Z. ges. exp. Med. 140, 113-127 (1966)
86. Grandjean, T.
J.L. Rivier
Cardio-circulatory effects of beta-adrenergic blockade in organic heart disease. Comparison between propranolol and Ciba 39,089-Ba. Brit. Heart J. 30, 50-59 (1968)
87. Grandjean, T.
Les effets aigus des bloqueurs adrénergiques-B. Schweiz. med. Wschr. 97, 1559-1564 (1967)

88. György, L. Acta physiol. Acaf. Sci. hung. 26
J. Molnar 269-276 (1965)
M. Doda
89. Hadden, D.R. Propranolol and iodine-131 in the ma-
D.A.D. Montgomery nagement of thyreotoxicosis.
R.G. Shanks Lancet 1968 II, 852-854
G.A. Weaver
90. Hähnel, J. Klinische Wirkung von Doberol.
Med. Welt 22, 512-514 (1971)
91. Hamer, J. Cardiac output after beta-adrenergic
E. Sowton blockade in ischaemic heart disease.
Brit. Heart J. 27, 892-895 (1965)
92. Hamer, J. Effects of propranolol on exercise to-
E. Sowton lerance in angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 18, 354-360 (1966)
93. Haugaard, N. Actions of autonomic drugs on phosphory-
M.E. Hess lase activity and function.
Pharmacol. Rev. 17, 27-69 (1965)
94. Hebb, A.R. A new beta-adrenergic blocking agent,
T.F. Godwin propranolol, in the treatment of angina
R.W. Gunton pectoris.
Canad. med. Ass. J. 98, 246-251 (1968)

95. Hegglin, R. Der Einfluß eines β -Rezeptorenblockers
H.P. Krayenbühl (Nethalide) auf einige Parameter der
E. Lüthy Kreislaufdynamik.
Z. ges. exp. Med. 138, 141-149 (1964)
96. Hegglin, R. Differentialdiagnose innerer Krankhei-
ten, Thieme, Stuttgart (1972)
97. Heinecker, R. EKG-Fibel, 8. überarbeitet Auflage,
Thieme, Stuttgart (1970)
98. Hoffmann, B.F. Appraisal of the effects of catechol-
D.H. Singer amines on cardiac electrical activity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 914-939
(1967)
99. Howitt, G. Beta-Sympatheticblockade in hyperthy-
D.J. Rowlands reoidism.
Lancet 1966 I, 628-631
100. Huep, W.W. Bedeutung und Behandlung hypotoner Re-
E.F. Gersmeyer gulationsstörungen des Kreislaufs.
Herz/Kreisl., 2. Jg., 7, 273-280 (1970)
101. Humphreys, G.S. Digitalis intoxication.
Practitioner 198, 256-263 (1967)

102. Johnsson, G. Potency and time effect relationship
A. Norby in man of propranolol and h56/28.
L. Sölvell I. Comparative studies after intrave-
nous administration.
II. Studies on the ratio of equipo-
tent oral and intravenous doses.
Acta pharmacol. 25, 95-105 (1967)
103. Johnsson, G. The effect of intra-arterially admini-
stered propranolol and H56/28 on
blood flow in the forearm-a-compara-
tive study of two beta-adrenergic re-
ceptor antagonists.
Acta pharmacol. 25, Suppl. II, 63-74
(1967)
104. Johnsson, G. Hämodynamische Untersuchungen am Men-
schen mit 2 β -Rezeptorenblockern.
Aus: Aktuelle Probleme der β -Rezepto-
renblockade, Schattauer, Stuttgart-
New York (1970)
105. Kabela, E. Action of propranolol on the atrioven-
R. Mendez tricular node and on its response to
adrenaline and isoprenaline.
Brit. J. Pharmacol. 26, 473-481 (1969)

106. Kaltenbach, M. Körperliche Leistungsfähigkeit und
V. Brunn Muskeldurchblutung beim hyperkineti-
H.-J. Becker schen Herzsyndrom.
V. Graef Dtsch. med. Wschr. 94, 1314-1319 (1969)
107. Karges, O. Beta-Rezeptorenblocker bei Angina pec-
toris und Herzrhythmusstörungen.
Med. Klin. 64, 1280-1285 (1969)
108. Keelan, P. Double-blind trial of propranolol
(Inderal) in angina pectoris.
Brit. med. J. 1965 I, 897-898
109. Kernohan, R.J. Hemodynamic effects of propranolol.
Brit. med. J. 1967 II, 177
110. Kirchhoff, H.W. Vergleichende Untersuchungen über den
H.P. Kuemmerle Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern
J. v.Düsterlho auf verschiedene Kreislaufparameter.
Int. J. clin. pharmacol. 23, 229-
245 (1969)
111. Kirchhoff, H.W. Vergleichende Untersuchungen über den
H.P. Kuemmerle Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern
J. v.Düsterlho auf verschiedene Kreislaufparameter.
Int. clin. pharmacol. 24, 300-314
(1969)

112. Kirchhoff, H.W. Zur Wirkung einer beta-adrenolytischen Substanz in Belastungs- und Kipptischuntersuchungen.
Z. Kreisl.Forsch. 55, 583-593 (1966)
113. Koch-Weser, J. Direct and beta adrenergic receptor blocking actions of nethalide on isolated heart muscle.
J. Pharmacol. exp. Ther. 146, 318-326 (1964)
114. Köhler, M. Pharmakologische Wirkung einer beta-rezeptoren-blockierenden Substanz (LB-46) auf die Hämodynamik.
Z. Kreisl.Forsch. 59, 708-716 (1970)
115. Krüger, K. Beitrag zur Pathogenese und medikamentösen Therapie sympathikohypertoner Herzkreislaufstörungen.
Therapiewoche 18, 1413-1419 (1968)
116. Kuschinsky, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
H. Lüllmann Thieme, Stuttgart (1970)

117. Kuscinsky, G.
K.H. Rahn Untersuchungen über die Beziehungen
zwischen chinidinartigen und beta-
adrenolytischen Wirkungen von 1-(3-
Methylphenoxy)-2-hydroxy-3-iso-pro-
pylaminopropan (K8592).
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.
Pharmak. 252, 50-62 (1965)
118. Kutscha, W. Zur Anwendung von Beta-Rezeptoren-
blockern in der Herztherapie.
Med. Welt 18, 1639 (1967)
119. Lands, A.M. Nature (London) 214, 597-598 (1967)
A. Arnold
F.P. Luduena
J.P. Mc Auliff
T.G. Brown jr.
120. Lang, E. Kleines EKG-Seminar.
Dtsch. Medizinistenverlag,
Erlangen (1968)
121. Langley, J.N. On the physiology of the salivary
secretion.
J. Physiol. (Lond.) 1, 339-369 (1878)

122. Langley, J.N. On the reaction of cells and nerve endings to certain poisons chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare.
J. Physiol. (Lond.) 33, 374-413 (1905)
123. Lemmerz, A.H. Die Deutung des EKG.
Braun, Karlsruhe (1970)
124. Lendle, L. Zur Verwendung von β -Rezeptorenhemmstoffen bei Atropinvergiftungen.
H. Dalri
G. Schmidt Dtsch. med. Wschr. 91, 1299-1303 (1966)
125. Lepeschkin, E. Das Elektrokardiogramm.
Dresden-Leipzig (1947)
126. Lew, H.T. Propranolol in cardiac arrhythmias.
H.W. March Clin. Res. 15, 94 (1967)
127. Levy, J.V. Inotropic and metabolic effects of three beta-adrenergic receptor blocking drugs on isolated rabbit left atria.
V. Richards J. Pharmacol. exp. Ther. 150, 361-364 (1965)

128. Levy, J.V. Myocardial and local anaesthetic actions
of beta-adrenergic blocking drugs: Relationships to physico-chemical properties.
Europ. J. Pharmacol. 2, 250-257 (1968)
129. Linhart, J.W. Determinants of the duration of the re-
E. Braunwald fractory period of the atrioventricular
J. Ross nodol system in man.
J. clin. Invest. 44, 883-890 (1965)
130. Linko, E. A new beta-adrenergic receptor blocking
L. Siitonen agent (H56/28), in the treatment of
R. Ruosteenoja cardiac arrhythmias.
Acta med. scand. 181, 547-555 (1967)
131. Lord, C.O. Antiarrhythmic properties of stereoisomers of beta-adrenergic blocking agent (H56/28).
Anesthesiology 29, 288-294 (1968)
132. Lucchesi, B.R. Propranolol (Inderal) in experimen-
L.S. Whitsitt tally-induced cardiac arrhythmias.
N.L. Brown Canad. J. Physiol. 44, 543 (1966)

133. Lucchesi, B.R.
H.F. Hardmann
The influence of dichlorisoproterenol (DCI) and related compound on ouabain and acetylstrophanthidin induced arrhythmias.
J. Pharmacol. exp. Ther. 132, 372
(1961)
134. Lucchesi, B.R.
L.S. Whitsitt
The pharmacology of beta-adrenergic blocking agents.
Prog. cardiovasc. Dis. 11, 410-430
(1969)
135. Luria, M.H.
E.J. Adelson
A.J. Miller
Acute and chronic effects of an adrenergic β -receptor blocking agent (Propranolol) in treatment of cardiac arrhythmias.
Circulation 34, 767-773 (1966)
136. Lydtin, H.
Beta-Rezeptorenblocker.
Aus: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1970)
137. Lydtin, H.
Behandlung mit β -Rezeptorenblockern.
Dtsch. med. Wschr. 94, 2560-2562 (1969)
138. Lydtin, H.
Die medikamentöse Blockade der adrenergen β -Rezeptoren.
Dtsch. med. Wschr. 92, 401-405 (1967)

139. Lydtin, H. Über Diagnose und Therapie des hyper-
K. Schnelle kinetischen Herzsyndroms.
G. Lohmöller Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 75, 402-
T. Kusus 405 (1969)
140. Lydtin, H. Über die Wirkungen einer adrenergen
K. Schnelle Beta-Rezeptorenblockade auf die Kon-
N. Zöllner traktilität des gesunden menschlichen
Herzens.
Z. ges. exp. Med. 143, 67-78 (1967)
141. Malméjac, J. J. Physiol. (Paris) 59, 451 (1967)
M. Rieu
A. Roux
D. Wassermann
142. March, W. Beta-adrenergic blockade and left
H T. Lew ventricular performance in patients
with heart disease.
J. clin. Invest. 46, 1091 (1967)
143. Marmo, F. Spektren spezifischer und unspezifischer
Wirkungen verschiedener neuer
B-Adrenolytika.
Aus: Aktuelle Probleme der B-Rezeptorenblockade, Schattauer, Stuttgart-New York (1970)

144. Mayer, S.E. Relation between pharmacologic aug-
N.C. Moran mentation of cardiac contractile for-
 ce and the activation of myocardial
 glycogen phosphorylase.
 J. Pharmacol. exp. Ther. 129, 271-
 281 (1960)
145. Mazurkiewicz, I. Arch. int. Pharmacodyn., 171, 136-
 158 (1968)
146. Mellerowicz, H. Ergometrie.
 Urban-Schwarzenberg, München-Ber-
 lin (1962)
147. Meurer, K.-A. Bedeutung des sympathico-adrenalen
 Systems für die Reninfreisetzung.
 Klin. Wschr. 18, 1001-1014 (1971)
148. Miller, M.D. Amer. J. Physiol. 209, 859-865 (1965)
J.M. Marshall
149. Moran, N.C. The development of beta adrenergic
 blocking drugs: a retrospective and
 prospective evaluation.
 Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 649-660
 (1967)

150. Moser, K. Doppelblindversuche mit Inderal bei
 A. Lujf Angina pectoris.
 Wien. klin. Wschr. 79, 349-352 (1967)
151. Müller, F. Taschenbuch der medizinischen Diagno-
 O. Seifert stik.
 H. v.Kress Bergmann, München, 69. Aufl. (1966)
152. Muscholl, E. Pharmakologische Grundlagen der The-
 rapie mit Hemmstoffen adrenerger Re-
 zeptoren.
 Hippokrates 41, 366-377 (1970)
153. Muscholl, E. Adrenerge α - und β -Receptoren und ih-
 K.H. Rahn re spezifischen Hemmstoffe.
 Klin. Wschr. 46, 113-119 (1968)
154. Nakano, J. Effect of propranolol on the peri-
 T. Kusakari pheral vascular bed.
 Nature 209, 923-924 (1966)
155. Nayler, W.G. The combined effect of atropine and
 I. McInnes beta-adrenergic receptor antagonists
 V. Carson on left ventricular function and co-
 J.S. Wann ronary blood flow.
 T.E. Lowe Amer. Heart. J. 77, 246-258 (1969)

156. Nestel, P.J. Evaluation of propranolol (Inderal)
in the treatment of angina pectoris.
Med. J. Aust. 2, 1274-1276 (1966)
157. Nielsen, B.L. Propranolol (Inderal) in cardiac
F. Schonau-Jor- arrhythmias.
gensen Acta med. scand. 180, 631-638 (1966)
158. Nusser, E. Vegetative Kreislaufstörungen.
H. Donath Copyright by Gebr. Giulini GmbH
H.J. Jascke Ludwigshafen (1972)
159. Parmely, W.W. Comparative myocardial depressant
E. Braunwald and antiarrhythmic properties of
d-propranolol, dl-propranolol and
quinidine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 158, 11-21
(1967)
160. Parratt, J.R. Brit. J. Pharmacol. 24, 601-611 (1965)
161. Parratt, J.R. Myocardial and haemodynamic effects
R.H. Wadsworth of the beta-adrenoceptor blocking
drug alprenolol (H56/28) in an-
aesthetized cats.
Brit. J. Pharmacol. 37, 357-366 (1969)

162. Powell, C.E. Blocking of inhibitory adrenergic re-
I.H. Slater ceptors by a dichloro analoge of iso-
 proterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 480
(1958)
163. Rabkin, R. The prophylactic value of propranolol
D.P. Stables in angina pectoris.
N.W. Levin Amer. J. Cardiol. 18, 370-383 (1968)
M .M. Suzman
164. Rahn, K.H. Klin. Wschr. 45, 1087-1092 (1967)
T. Ockenga
165. Reale, R. Influence of beta-adrenergic blockade
 on immediate haemodynamic effects of
M. Motolese angiocardiology.
Brit. Heart J. 29, 761-766 (1967)
166. Reutter, F.W. Die Behandlung digitalis-induzierter
 Herzhrythmusstörungen mit dem sympa-
 thischen Beta-Rezeptorenblocker Pro-
 pranolol.
Cardiologia 50, 251-255 (1967)
- Robison, G.A. Adenylcyclase as an adrenergic recep-
R.W. Butcher tor.
E.W. Sutherland Ann. N.Y. Acad. Sci 139, 703-723
(1967)

168. Robison, G.A. Sympathin E, Sympathin I, and the intracellular level of cyclic AMP.
E.W. Sutherland Circulat. Res. 26-27, Suppl. I, 147-161 (1970)
169. Saameli, K. Die pharmakologische Charakterisierung beta-sympathikolytischer Substanzen.
Aus: Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe, Schattauer, Stuttgart-New York (1970)
170. Saameli, K. Vergleichende Untersuchungen mit β -Rezeptorenblockern und Chinidin.
Helv. Physiol. pharmacol. Acta 25, R 432-433 (1967)
171. Schamroth, L. Immediate effects of intravenous propranolol on various cardiac arrhythmias.
Amer. J. Cardiol. 18, 438-443 (1966)
172. Schellong, F. Regulationsprüfung des Kreislaufs.
B. Lüderitz Steinkopff, Darmstadt (1954)

173. Schmidt, H.D. Das Verhältnis von kardiodepressiver
J. Schmier zu adrenolytischer Wirkung bei ver-
 schiedenen Beta-Rezeptorenblockern
 am Herz-Lungen-Präparat des Hundes.
 Klin. Wschr. 45, 688-697 (1967)
174. Schneider, M. Einführung in die Physiologie des
 Menschen.
 Springer, Berlin-Heidelberg-New
 York (1966)
175. Shanks, R.G. Pharmacological studies with propranolol.
 In: Beta-Rezeptorenblockade.
 Steinkopff, Darmstadt (1967)
176. Shanks, R.G. The pharmacology of a new beta-adre-
 nergic receptor antagonist.
 Pharmacologist 6, 166 (1964)
177. Sinha, J.N. Clinical efficacy of propranolol as
B.P. Jaju a local anaesthetic.
U.C. Misra Brit. J. Anaesth. 39, 887-890 (1967)
J.N. Tewari
R.C. Srimal
178. Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie.
 Thieme, Stuttgart (1970)

179. Spitzbarth, H. β -Receptoren-Blockade in klinischer
E.F. Gersmeyer Pharmakologie und Therapie.
Med. Welt 18, 764-780 (1967)
180. Somani, P. Antagonism of epinephrine-induced
J.G. Fleming cardiac arrhythmias by 4-(2-isopro-
G.K. Chan pylamino-1-hydroxyl-ethyl)-methane-
B.K.B. Lum sulfonanilide (MJ 1999).
J. Pharmacol. exp. Ther. 151, 32
(1966)
181. Somani, P. Blockade of epinephrine- and oua-
B.K.B. Lum bain-induced cardiac arrhythmias in
the dog heart-lung preparation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 152, 235
(1966)
182. Somani, P. The antiarrhythmic actions of beta-
B.K.B. Lum adrenergic blocking agents.
J. Pharmacol. exp. Ther. 147, 194-
204 (1965)
183. Standaert, F.G.A. A neural action of pronethalol.
J. Roberts Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 815-
820 (1967)
184. Stanton, H.C. Cardiovascular pharmacology of two new
T. Kirchgessner beta-adrenergic receptor antagonists.
K. Parmenter J. Pharmacol. exp. Ther. 149, 174 (1965)

185. Steinkopff, D. Die Veränderungen des Herzvolumens
sowie einiger wichtiger spiroergome-
trischer Parameter nach Rezeptoren-
blockade.
Z. Kreisl.-Forsch. 5, 415-429 (1968)
186. Stock, J.P. Beta adrenergic blocking drugs in
the clinical management of cardiac
arrhythmias.
Amer. J. Cardiol. 18, 444-449 (1966)
187. Stock, K. Hemmung der Lipolyse durch alpha-
E. Westermann und beta-Sympathicolytika, Nicotin-
säure und Prostaglandine E₁.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.
exp. Path. 254, 334-354 (1966)
188. Sutherland, E.W. Relation of adenosine-3',5'-phosphate
T.W. Rall and phosphorylase to the actions of
catecholamines and other hormones.
Pharmacol. Rev. 12, 265-299 (1960)
189. Svedmyr, N. Pharmacol. Clin. 2, 82-85 (1970)
R. Malmberg
E. Häggendal
190. Taylor, R.R. Reversal of digitalis intoxication by
C.J. Jonston beta-adrenergic blockade with pronethalol.
A.J. Jose New. Engl. J. Med. 271, 877-882 (1964)

191. Thomson, R.H. What is a beta-blocker ?
Lancet 1967 II, 1149
192. Török, E. The effects of propranolol in essential
L. Matos circulatory hyperkinesis.
J. Rausch Int. Z. klin. Pharmacol. Ther. Toxi-
J. Simonyi kol. 2, 246-252 (1969)
193. Tourniaire, A. Névrose tachycardique sévère traité
M. Tartulier par le propranolol. Etude fonction-
J. Blum nelle respiratoire et hémodynamique
F. Deyrieux cardiaque.
Presse méd. 76, 385-386 (1968)
194. Trübestein, G. Zur Differenzierung zwischen funktionell
H. Winkler und organisch bedingten Sinustachy-
Kardien mittels eines Propranolol-
Kurztestes in der Praxis.
Med. Welt 19, 2251-2256 (1968)
195. Tsai, T.H. J. Pharmacol. exp. Ther. 143, 268-
W.W. Fleming 272 (1964)
196. Valero, A. Accidental organic phosphorus poisoning:
G. Golan the use of propranolol to counteract
vagolytic cardiac effects of atropine.
Israel J. med. Sci. 3, 582-584 (1967)

197. Vogin, E.E.
A.J. Rice Arch. int. Pharmacodyn. 155, 317-325 (1965)
198. Waal, H.J. Hypotensive, antiarrhythmic and chronotropic action of Trasicor (Ciba 39089-Ba).
N.Z. med. J. 67, 291-295 (1968)
199. Wagner, J.
R. Fratz
K. Greeff Der Einfluß β -adrenolytischer Substanzen auf die Wirkung der Digitalisglykoside.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 257, 75-76 (1967)
200. Warkentin, L.
M.R. Valenca Response of hyperkinetic heart syndrome to beta-adrenergic receptor blockade.
Clin. Res. 13, 404 (1965)
201. Watt, D.A.L. Sensitivity to propranolol after digoxin intoxication.
Brit. med. J. 1968 IV, 413-414
202. Weissel, W. Propranolol in digitalis induced arrhythmias.
Wien. klin. Wschr. 79, 354-355 (1967)

203. Wiener, L. Influence of beta sympathetic blockade
 B.D. Stout (Propranolol) on the hemodynamics of
 J.W. Cox hyperthyroidism.
 Amer. J. Med. 46, 227-233 (1969)
204. Wilson, D.F. Clinical impressions of a new beta-
 A.S. Turner adrenergic blocking drug, 39089/Ba.
 N.Z. med. J. 66, 682-683 (1967)
205. Winne, D. Die Rezeptorentheorie in der Pharma-
 kologie.
 Med. Welt 13, 742-748 (1967)
206. Wolfson, S. Treatment of cardiac arrhythmias with
 S.I. Robbins beta-adrenergic blocking agents. Cli-
 N. Krasnow nical and experimental studies.
 Amer. Heart. J. 72, 177-187 (1966)
207. Zsoter, T. Adrenoceptive sites in the veins.
 H. Tom Brit. J. Pharmacol. 31, 407-419 (1967)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H. Spitzbarth für die Überlassung des Themas, die ausgesprochen freundliche Unterstützung und die Übernahme des Referats ganz besonders herzlich danken.

Auch möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Michaelis für die statistische Beratung bedanken.

Weiterhin danke ich auch Frau Kemmeter für freundliche Hilfe bei der Versuchsdurchführung.

Lebenslauf

Am 10. Dezember 1940 wurde ich in Kleinich im Hunsrück als einziges Kind der Hausfrau Frieda Trarbach geboren. Mein Vater ist 1943 in Italien gefallen.

Nach sieben Jahren Volksschule in Kleinich besuchte ich das Staatliche Aufbaugymnasium in Alzey. 1959 mußte ich diese Schule aus finanziell-familiären Gründen verlassen. Nach einer vierjährigen Wehrdienstzeit konnte ich dann 1965 an derselben Schule das Abitur ablegen.

Im Sommersemester 1965 begann ich in Bonn Medizin zu studieren. Nach Ablegung der ärztlichen Vorprüfung wechselte ich von Bonn nach Mainz. 1967 heiratete ich. Meine Frau Marita geb. Kauer stammt aus Simmern und arbeitete als kaufmännische Angestellte in der Autoindustrie. Am 23. November 1967 wurde unsere Tochter Tanja und am 7. Oktober 1972 unser Sohn Christian geboren.

1971 legte ich an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz die ärztliche Prüfung ab.

Meine Medizinalassistentenzeit, die im Rahmen der Studienreform auf ein Jahr verkürzt worden war, absolvierte ich auf der chirurgischen und internistischen Abteilung des St. Josefskrankenhauses in Simmern.

Am 1. Juli 1972 wurde mir die Approbation erteilt.

Seit dem 15. September 1972 arbeite ich in einer Allgemeinpraxis in Kirchberg. Später möchte ich eine Facharztausbildung in der Inneren Medizin aufnehmen.

